

Aus der I. Medizinischen Klinik A
der

Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

DIE CHRONISCHE GLOMERULONEPHRITIS

Untersuchungen zum klinischen Verlauf in Abhängigkeit
von morphologischen Veränderungen bei 94 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Karl-Friedrich Wichert

1978

1979

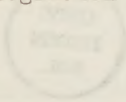
Aus der I. Medizinischen Klinik A
der

Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

DIE CHRONISCHE GLOMERULONEPHRITIS

Untersuchungen zum klinischen Verlauf in Abhängigkeit
von morphologischen Veränderungen bei 94 Patienten



Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karl-Friedrich Wichert

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent
gez.: Prof. Dr. Grabensee

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Huth

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Material und Methode</u>	2
III. <u>Befunde bei chronischer GN</u>	5
IV. <u>Einzelbetrachtung der verschiedenen GN- Formen</u>	8
1. <u>Mesangioproliferative GN</u>	8
a) Morphologie, Ätiologie und Pathogenese	8
b) Klinische Befunde bei der mesangio- proliferativen GN	10
c) Klinische Befunde bei mesangiopro- liferativer GN mit fokalen Narben	16
d) Diskussion	21
2. <u>Mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden</u>	25
a) Morphologie	25
b) Eigene Befunde	25
c) Diskussion	29
3. <u>Minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrot. Syndrom</u>	31
a) Morphologie und Ätiologie	31
b) Eigene Befunde	32
c) Diskussion	36
4. <u>Minimal proliferierende interkapilläre GN mit nephrot. Syndrom</u>	38
a) Morphologie	38
b) Eigene Befunde	39
c) Diskussion	42
5. <u>Fokal sklerosierende GN</u>	44
a) Morphologie	45
b) Eigene Befunde	46
c) Diskussion	50

	Seite
6. <u>Perimembranöse GN</u>	56
a) Morphologie	56
b) Eigene Befunde	57
c) Diskussion	60
7. <u>Membranoproliferative GN</u>	63
a) Morphologie und Pathogenese	64
b) Eigene Befunde	66
c) Diskussion	69
8. <u>Rapid progressive GN</u>	72
a) Morphologie und Pathogenese	73
b) Eigene Befunde	74
c) Diskussion	80
V. <u>Klinische Befunde, Verlauf und Prognose bei verschiedenen GN-Formen</u>	86
VI. <u>Zusammenfassung</u>	89
VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	I-XIV

I. Einleitung

Seit Einführung der Nierenbiopsie durch Iversen und Brun (76) wird in den letzten Jahren zunehmend eine intravitale histologische Diagnose der Glomerulonephritis (GN) angestrebt. Durch diese Methode wurde es möglich, rein klinische Einteilungen wie die in akute, subakute, subchronische und chronische GN (Volhard 1918) oder die in vaskuläre und nephrotische Verlaufsform (Ellis 1942) zu verlassen und stattdessen eine Untergliederung verschiedener GN-Formen nach morphologischen Kriterien vorzunehmen. Die zusätzliche immunhistologische Untersuchung der Biopsiezylinder erlaubt neben der Erkennung sehr früher Krankheitsstadien und der Hilfe bei der Differentialdiagnose die Abgrenzung weiterer Untergruppen der chronischen GN.

Digitized by the Internet Archive

in 2026

Es gibt zahlreiche Untersuchungen zur Abgrenzung verschiedener GN-Formen aufgrund histologischer, elektronenmikroskopischer und immunhistologischer Befunde. Dabei wurden verschiedene Einteilungen vorgenommen (11, 15, 33, 58, 81, 82, 135, 148, 152). Mehrere Arbeiten behandeln den Vergleich der morphologischen mit den klinischen Befunden und die Verlaufsbeobachtung der GN (12, 25, 44, 118, 139, 141), seltener wurden immunhistologische Befunde mit einbezogen (10, 59, 84, 109).

Ziel dieser Arbeit ist es, die histologisch und teilweise immunhistologisch diagnostizierten Formen der chronischen GN mit den klinischen Daten von 94 Patienten der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf vergleichend darzustellen und die klinischen Befunde und den Verlauf der einzelnen Gruppen zu untersuchen.

II. Material und Methode

Aus dem Archiv der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf wurden insgesamt 94 Krankengeschichten von Patienten mit bioptisch gesicherter chronischer GN durchgesehen. Die histologischen Diagnosen wurden in 76 Fällen im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf (Dir. Prof. Meesen) und in 31 Fällen durch das Pathologische Institut der Universität Tübingen (Dir. Prof. Bohle) gestellt.

Von den 94 Patienten wurden 81 einmal punktiert, 11 einer Kontrollbiopsie unterzogen und 2 insgesamt dreimal biopsiert. Die immunhistologische Beurteilung von 39 Biopsiezylindern wurde an der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf vorgenommen.

Um die Beobachtung des klinischen Verlaufs zu erweitern, wurden 22 Patienten ambulant nachuntersucht. Die Nachuntersuchung umfaßte die Erhebung einer Zwischenanamnese, eine allgemeine körperliche Untersuchung und folgende Laboruntersuchungen: Blutbild, Kreatinin, Harnstoff-N, Cholesterin, Elektrophorese, Urinstatus sowie Inulin- und PAH-Clearance.

Die morphologische Einteilung erfolgte nach der Nomenklatur von Bohle (16):

1. Gruppe:

Endokapilläre (akute) Glomerulonephritis,
mesangioproliferative Glomerulonephritis,
mesangioproliferative Glomerulonephritis mit fokalen Halbmonden,
mesangioproliferative Glomerulonephritis mit fokalen und segmentalen Narben,
minimal proliferative interkapilläre Glomerulonephritis ohne nephrot. Syndrom.

2. Gruppe:

Minimal proliferative interkapilläre Glomerulonephritis mit nephrot. Syndrom,
fokal sklerosierende Glomerulonephritis,
perimembranöse Glomerulonephritis,
membranoproliferative Glomerulonephritis,
lobuläre Glomerulonephritis.

3. Gruppe:

Mesangioproliferative Glomerulonephritis mit diffusen Halbmonden,
nekrotisierende Glomerulonephritis mit und ohne Halbmonde.

4. Gruppe:

Fokale Glomerulonephritis.

In unserem Patientengut konnten wir eine lobuläre GN, eine nekrotisierende GN und eine fokale GN nicht beobachten.

Pathologische klinische Befunde wurden folgendermaßen festgelegt:

BSG-Beschleunigung: 1. Std. über 10 mm, 2. Std. über 20 mm.

Arterielle Hypertonie: Blutdruck systolisch über 150 mmHg,
diastolisch über 95 mmHg

Nierenfunktionseinschränkung: Glomeruläre Filtrationsrate
unter 90 ml/min.

Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin über 1,2 mg%

Nephrotisches Syndrom: Proteinurie über 2 g/l, Albumin
unter 3 g%, Cholesterin über
250 mg% und Ödeme

Erythrozyturie: Ab mehrfach nachgewiesener 1-4 Erythrozyten/Gesichtsfeld

Anämie: Hb bei Männern unter 14 g%, bei
Frauen unter 12 g%
Komplement C₃ - Erniedrigung:
Unter 80 mg/100 ml.

III. Befunde bei chronischer GN

Die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Gruppen bei unseren Patienten mit chronischer GN zeigt die folgende Aufstellung:

31 Patienten mit mesangioproliferater GN	=	33,0 %
9 Patienten mit mesangioproliferativer GN mit fokaler Narbenbildung	=	9,6 %
4 Patienten mit mesangioproliferativer GN mit fokaler Halbmondbildung	=	4,2 %
14 Patienten mit minimal proliferativer inter- kapillärer GN ohne nephro- tisches Syndrom	=	14,9 %
4 Patienten mit minimal proliferativer in- terkapillärer GN mit ne- phrotischem Syndrom	=	4,2 %
6 Patienten mit fokal sklerosierender GN	=	6,4 %
9 Patienten mit perimembranöser GN	=	9,6 %
8 Patienten mit membranoproliferativer GN	=	8,5 %
9 Patienten mit rapid progressiver GN	=	9,6 %
94 Patienten	=	100,0 %

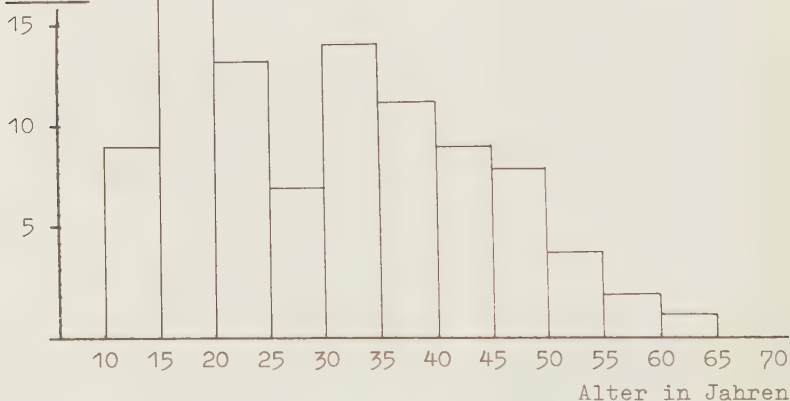
Die Geschlechtsverteilung zeigte ein bevorzugtes Auftreten der chronischen GN beim männlichen Geschlecht (1,4:1)

Hinsichtlich der Altersverteilung (s. Abb. 1) ergab sich, daß in der Mehrzahl jüngere Jahrgänge an einer chronischen GN erkrankt waren. Nach dem 56. Lebensjahr wurde eine GN nur noch in 3 Fällen diagnostiziert.

Abb. 1

Altersverteilung der Patienten mit chron. GN zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme

Anzahl
der
Fälle



Zum Zeitpunkt der Biopsie konnten bei der klinischen Untersuchung folgende Befunde erhoben werden (s.Tab.1):

Bei 82 % der Patienten war die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erhöht. Eine Erythrozyturie war in 79 % der Fälle (8 mal Makrohämaturie) und eine Proteinurie in 84 % der Fälle vorhanden. Eine nephrotische Verlaufsform sahen wir bei 31 % unserer Patienten. Bei 39 % war eine arterielle Hypertonie vorhanden. Eine Anämie wurde bei 37 % der Patienten beobachtet. Während in 26 % der Fälle bei der Klinikaufnahme eine Niereninsuffizienz bestand, konnte durch Nierenfunktionsuntersuchungen (Inulin-, PAH- und Kreatinin-Clearance), die bei 80 Patienten durchgeführt wurden, in 45 Fällen eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate festgestellt werden.

Tabelle 1

Befunde bei chronischer GN n = 94	Ergebnisse	
	absolut	%
Männer	55	59 %
Frauen	39	41 %
Frühere Tonsillektomie	45	48 %
BSG - Beschleunigung	77	82 %
Mikrohämaturie	66	70 %
Makrohämaturie	8	9 %
Proteinurie	79	84 %
Protein- und Hämaturie	61	65 %
Nephrotisches Syndrom	29	31 %
Arterielle Hypertonie	37	39 %
Anämie	35	37 %
Nierenfunktionseinschränkung	45/80	56 %
Niereninsuffizienz	24	26 %

Wegen des unterschiedlichen Verlaufs werden die einzelnen Formen der chronischen GN im folgenden getrennt dargestellt.

IV. Einzelbetrachtung der verschiedenen GN-Formen

1. Mesangioproliferative GN

Synonyma der mesangioproliferativen GN:

Postakute proliferative Glomerulonephritis (Wehner et al. 1969),

Stiel-proliferative Glomerulonephritis (Burkholder und Bradford 1969),

Axial proliferative Glomerulonephritis (Zollinger 1971),

Diffuse proliferative mesangiale Glomerulonephritis
[nicht exsudativ] (Morel-Maroger et al. 1972),

Mesangial- (bzw. endokapillär-) proliferative Glomerulonephritis (W. Thoenes 1973).

Synonyma der mesangioproliferativen GN mit fokalen Narben

Chronische proliferative und sklerosierende Glomerulonephritis (Bohle et al. 1969),

Axial sklerosierende Glomerulonephritis (Zollinger 1971),

Axial proliferative-sklerosierende Glomerulonephritis
(Kettler et al. 1973),

Mesangial proliferative-sklerosierende Glomerulonephritis
(W. Thoenes 1973).

a) Morphologie, Ätiologie und Pathogenese

Die mesangioproliferative GN weist bei der lichtmikroskopischen Untersuchung eine Proliferation der interkapillären Zellen mit einer Verbreiterung des Mesangiums auf. Die mesangioproliferative GN mit fokalen Narben zeigt bei einer unterschiedlichen Anzahl von Glomeruli zusätzlich Hyalinose oder Sklerose.

Immunhistologisch sieht man granuläre Immunkomplexab-

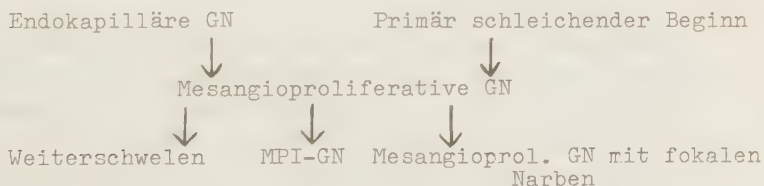
lagerungen entlang den Kapillarschlingen und/oder im Mesangium. Am häufigsten sind IgG und β_2 C, daneben in wechselndem Ausmaß IgA und IgM.

Eine nur immunhistologisch abzugrenzende Form ist die IgA-Nephritis. Sie ist charakterisiert durch mesangiale Ablagerungen von IgA, teilweise auch von IgG, IgM, Komplement C_3 und Fibrin/Fibrinogen. Mengenmäßig überwiegen im allgemeinen die IgA-Niederschläge, die auch die intensivste Fluoreszenz zeigen.

Hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese können mehrere Gruppen unterschieden werden. Die mesangioproliferative GN kann sich entweder aus einer endokapillären (akuten) GN entwickeln oder primär schleichend beginnen, ohne daß die typische Anamnese einer Poststreptokokken-GN vorliegt. Der weitere Verlauf läßt sich in drei verschiedene Formen unterteilen:

1. Weiterschwellen der mesangioproliferativen Veränderungen,
2. Übergang in eine minimal proliferierende GN ohne nephrotisches Syndrom,
3. Ausbildung einer mesangioproliferativen GN mit fokalen Narben.

Die möglichen pathogenetischen Wege zeigt noch einmal Abb. 2:



Zur Ätiologie sind verschiedene systemische und hereditäre Erkrankungen bekannt; eine mesangioproliferative GN kann bei Lupus erythematodes und Purpura-Schönlein-Henoch, sowie beim Alport-Syndrom gefunden werden.

b) Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN

Eine mesangioproliferative GN sahen wir bei 31 Patienten (16 Männer, 15 Frauen). Die Altersverteilung mit einem mittleren Alter von 30 1/2 Jahren zeigt Maxima in den Gruppen von 11 - 20 und 31 - 40 Jahren:

11 - 20 Jahre:	10 Patienten
21 - 30 Jahre:	3 Patienten
31 - 40 Jahre:	11 Patienten
41 - 50 Jahre:	6 Patienten
51 - 60 Jahre:	1 Patient

Ungefähr die Hälfte der Patienten weist Vor- oder Begleiterkrankungen auf. Bei 2 Patientinnen besteht ein Alport-Syndrom. Beide leiden an Schwerhörigkeit und zeigen eine familiäre Häufung von Nierenerkrankungen. Bei Patientin W.G. (Nr. 6 in Tab. 3) sind 3 Geschwister an Nierenerkrankungen verstorben. Die Familienanamnese der anderen Patientin (Nr. 5 in Tab. 3) ergab, daß ihr Vater 31-jährig an einem chronischen Nierenleiden gestorben ist; ein Bruder des Vaters, der an chronischem Nierenleiden und Schwerhörigkeit gelitten habe, starb in noch jüngerem Lebensalter. Ihre Tochter sei ebenfalls nierenkrank und aus der Familie des Vaters seien 2 Vettern und 3 Basen nierenkrank und schwerhörig.

Weitere 2 Patienten weisen Besonderheiten in der Familienanamnese auf, die Hinweise auf eine familiäre Häufung ergeben. Die Mutter des 15-jährigen R.T. ist terminal niereninsuffizient und wird hämodialysiert. Patient R.S. gibt an, eine Schwester sei mit 18 Jahren an Schrumpfnieren gestorben. Bei 2 Patientinnen bestand weniger als 4 Monate vor der Diagnose einer mesangioproliferativen GN eine EPH-Gestose mit nachfolgender Totgeburt.

In 5 Fällen wurde die Nierenbiopsie bei Patienten mit Lupus erythematodes und Verdacht auf Nierenbeteiligung vorgenommen und einmal entwickelte sich eine mesangiopro-

liferative GN im Rahmen einer Purpura-Schönlein-Henoch. 5 Patienten hatten zwischen einer und drei Wochen vor Auftreten der ersten Symptome eine Angina tonsillaris.

Im folgenden werden tabellarisch die Symptome zu Beginn der Erkrankung aufgeschlüsselt. Ausgenommen sind hierbei die Patienten mit systemischen Erkrankungen (S.L.E. und Purpura-Schönlein-Henoch):

Akute Glomerulonephritis	5 Patienten
Makrohämaturie	2 Patienten
Mikrohämaturie	5 Patienten
Erythrozyturie und Proteinurie	2 Patienten
Proteinurie und Ödeme	4 Patienten
Proteinurie	2 Patienten
Arterielle Hypertonie	3 Patienten
Arterielle Hypertonie, Ödeme, Proteinurie (EPH-Gestose)	2 Patientinnen

Bei 10 Patienten wurde die Erkrankung bei Routineuntersuchungen aus anderen Gründen festgestellt.

Der Zeitraum von den ersten Symptomen bis zur Nierenbiopsie betrug bei den Patienten ohne systemische Erkrankung im Mittel 2 1/2 Jahre (min. 1 Monat, max. 20 Jahre), davon in nahezu 2/3 der Fälle weniger als 6 Monate.

Gleichzeitig zur histologischen Diagnose wurde bei 14 Patienten eine immunhistologische Beurteilung mit folgenden Ergebnissen vorgenommen:

IgG, IgA, IgM, C ₃	6 Patienten (davon 2 mit S.L.E.)
IgG, IgA, IgM	2 Patienten
IgG, IgM, C ₃	3 Patienten (davon 1 mit S.L.E.)
IgG, IgA	1 Patient

Die Niederschläge waren in granulärem Muster entlang den

Kapillarschlingen angeordnet und teilweise auch diskret im Mesangium abgelagert.

Bei 2 weiteren Patienten fanden sich Ablagerungen von IgA und IgG ausschließlich im Mesangium.

Zum Zeitpunkt der Biopsie hatten 21 Patienten eine Proteinurie, deren Größe in 19 Fällen quantitativ bestimmt wurde:

0,1 - 0,5 g/l	10 Patienten
0,6 - 1,0 g/l	1 Patient
1,1 - 2,0 g/l	4 Patienten
> 2,1 g/l	4 Patienten

In allen 4 Fällen mit einer höheren Ausscheidung als 2 g/l hatte sich ein nephrotisches Syndrom entwickelt.

Tabelle 2

Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 31	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	15	48 %
Männer	16	52 %
Mikrohämaturie	22	71 %
Makrohämaturie	1	3 %
Proteinurie	21	68 %
Protein- und Hämaturie	15	48 %
Nephrotisches Syndrom	4	13 %
Hypertonie	10	32 %
BSG - Beschleunigung	24	77 %
Anämie	11	35 %
Nierenfunktionseinschränkung	16/29	55 %
Niereninsuffizienz	6	19 %

22 Patienten hatten eine Mikro- und 1 Patient eine Makrohämaturie. Eine arterielle Hypertonie sahen wir in 10 Fällen, 4 davon hatten einen Fundus hypertonicus I oder I-II. Die Kreatininwerte waren bei 6 Patienten auf Werte zwischen 1,3 und 1,5 mg/100 ml leicht erhöht. Clearance-Untersuchungen bei 29 Patienten ergaben in 16 Fällen eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate unter 90 ml/min. Die Patientin mit Purpura-Schönlein-Henoch und eine Patientin mit akutem Beginn zeigten während des Klinikaufenthalts eine passagere Niereninsuffizienz mit einem Anstieg des Kreatinins auf 2,7 bzw. 5,4 mg%.

In 14 Fällen wurde der Komplementfaktor C_3 bestimmt und war bei 3 Patienten mit S.L.E. leicht bis deutlich erniedrigt. 3 andere Patienten wiesen gering erniedrigte Werte auf und 8 mal befand sich der Komplement C_3 -Spiegel im Normbereich.

Bei 18 Patienten verfügen wir über Verlaufsbeobachtungen. Nach einem Zeitraum von durchschnittlich 3 Jahren (min. 6 Monate, max. 11 Jahre) ergab die letzte Untersuchung die folgenden Ergebnisse (s. Tab. 3):

Bei 7 Patienten war die Proteinurie vollständig verschwunden, in 3 Fällen annähernd unverändert geblieben, einmal hatte sie sich verschlechtert und in einem Fall war sie neu aufgetreten. 4 Patienten wiesen keine Erythrozyturie mehr auf und nur in 1 Fall entwickelte sie sich während des Verlaufs. Die arterielle Hypertonie verschwand bei 4 Patienten, blieb bei 3 bestehen und trat 1 mal neu auf.

Bei 1 Patienten verschlechterte sich der anfänglich normale Kreatininspiegel auf einen Wert von 1,6 mg%. Alle anderen Patienten, deren Kreatinin zu Beginn normal war, entwickelten keine Niereninsuffizienz. 2 Patienten mit einer Hyperkreatininämie von 1,5 und 1,4 mg% behielten

Tabelle 3

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit mesangioproliferativer GN

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie Monate	Beob- achtungs- zeit ab Biopsie Monate	Therapie A=Amino I=Imurek C=Cortison	Inulin- Clearance ml/min. Beginn Ende	Kreatinin mg% Beginn Ende	RR erhöht bzw. be- handelt Beginn Ende
1 m	1	9	-	74	1,1	ja
2 m	5	134	A 6 1/2 J.	79	0,8	ja
3 m	3	50	A 1	114	0,9	nein
4 w	24	46	-	120	0,8	nein
5 w	240	43	-	78	1,0	nein
6 w	190	24	-	49	1,0	ja
7 w	2	6	-	131	1,5	ja
8 w	3	78	-	106	1,7	nein
9 m	40	32	-	102	0,7	nein
10 m	1	49	-	86	1,0	nein
11 w	1	12	-	415	1,1	ja
12 w	26	31	-	88	1,3	ja
13 w	2	15	-	90	0,89	nein
14 m	S.L.E.	28	I, C	88	1,0	nein
15 m	S.L.E.	12	I, C	98	0,7	nein
16 w	S.L.E.	13	I, C	126	0,9	nein
17 w	S.L.E.	32	I, C	64	0,8	nein
18 w	1	10	C	66	1,6	ja
				-	0,7	ja
				117	0,7	nein

Tabelle 3 - Fortsetzung

Pat.-Nr.	Cholesterin mg%		Gesamt eiweiß g%		Albumin g%		Proteinurie g/l		Hämaturie Erys/Ge- sichtsfeld		Hb g%	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
1	170	145	5,6	6,8	3,36	4,22	2,0	0	15-50	0-1	13,0	14,7
2	189	180	6,4	6,25	4,21	4,13	2,0	6,0	1-4	0-1	13,3	14,4
3	245	245	6,05	6,65	3,81	4,60	0,2	0	5-15	0-1	13,8	15,6
4	275	250	6,75	6,55	4,12	3,67	0,2	0	5-15	5-15	15,0	15,1
5	285	-	6,05	-	3,51	-	(+)	-	5-15	5-15	13,8	12,7
6	295	245	5,15	5,20	2,78	3,11	2,0	2,5	5-15	1-4	12,3	-
7	430	260	5,45	3,05	2,89	4,43	1,0	0	5-15	0-1	13,3	15,0
8	-	310	6,90	6,65	3,17	3,45	0,2	0	0-1	0	11,4	-
9	405	325	7,1	6,9	4,19	3,86	0	0	1-4	-	15,8	14,9
10	355	265	5,5	7,0	2,97	3,71	5,0	+	15-50	>50	14,7	15,2
11	340	-	6,25	-	3,88	-	+	0	0-1	0-1	12,7	12,4
12	210	-	7,75	7,00	4,57	3,99	0	0	0-1	0-1	13,8	13,6
13	195	140	7,45	7,65	3,95	4,36	0	0	>50	0-1	10,7	13,5
14	190	180	9,2	8,1	3,41	3,07	0,8	0	5-15	0	12,6	13,2
15	185	245	7,35	7,35	3,34	3,41	0	0	1-4	-	15,8	16,1
16	180	275	7,1	6,45	3,55	3,61	0	0	0-1	0-1	10,8	12,2
17	270	220	6,2	6,35	3,65	3,55	0	1,0	0-1	1-4	15,7	13,9
18	175	-	6,7	6,8	2,95	4,35	1,5	0	15-50	1-4	14,2	13,2

nahezu unveränderte Werte bei. Die Clearance-Untersuchungen zeigten bei 3 Patienten, die zu Beginn erniedrigte Werte aufwiesen, eine deutliche Besserung in den Normbereich und bei einem Fall mit schon zu Beginn erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate ein weiteres Absinken. Bei 1 Patienten verschlechterte sich die glomeruläre Filtrationsrate aus dem Normbereich auf einen Wert von 83 ml/min. Bei den übrigen Patienten ergaben sich keine wesentlichen Änderungen der Clearancewerte.

2 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 1 und 6 1/2 Jahren Indometacin. Alle Patienten mit Lupus erythematoses wurden mit Kortikosteroiden und Azathioprin behandelt; die Patientin mit Purpura-Schönlein-Henoch erhielt ebenfalls Kortikosteroide.

Bei 4 Patienten wurde während des Verlaufes eine Kontrollbiopsie vorgenommen. Sie ergab in 1 Fall ein Fortschreiten der Veränderungen, 1 mal einen geringgradigeren Befund und bei 2 Patienten einen Übergang in eine minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrot. Syndrom.

c) Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN mit fokalen Narben

9 Patienten, 5 Männer und 4 Frauen, waren an einer mesangioproliferativen GN mit fokalen Narben erkrankt. Das Durchschnittsalter bei der ersten Krankenhausaufnahme betrug 35 1/2 Jahre.

Eine Patientin litt seit 15 Jahren an einem Lupus erythematoses, bei den anderen bestanden keine Hinweise für eine systemische Erkrankung. Rezidivierende Anginen gaben 5 Patienten an, 2 davon wurden tonsillektomiert.

Bei einer Patientin begann die Erkrankung vor 17 Jahren

als akute GN nach einer schweren Angina mit Makrohämaturie, Hypertonie und Proteinurie. Seitdem sei bei Kontrollen regelmäßig eine Eiweißausscheidung zwischen 2 und 3 g/l festgestellt worden. Bei 3 Patienten fiel die Erkrankung erstmalig wegen einer Makrohämaturie auf, der in 1 Fall 3 Wochen vorher eine Angina tonsillaris vorausgegangen war. Die ersten Symptome der anderen Patienten waren einmal Hypertonie, einmal Ödeme, einmal Proteinurie und einmal Ödeme + Hypertonie.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Krankenhausaufnahme betrug durchschnittlich 4 1/2 Jahre.

Tabelle 4

Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN mit Narbenbildung zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 9	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	4	44 %
Männer	5	56 %
Mikrohämaturie	6	67 %
Makrohämaturie	1	11 %
Proteinurie	9	100 %
Protein- und Hämaturie	7	78 %
Nephrotisches Syndrom	2	22 %
Arterielle Hypertonie	4	44 %
BSG - Beschleunigung	9	100 %
Anämie	5	56 %
Nierenfunktionseinschränkung	7/8	88 %
Niereninsuffizienz	4	44 %

Zu diesem Zeitpunkt wiesen alle Patienten eine Proteinurie auf, die in 6 Fällen mit Werten bis 2,0 g/l nur

mäßig ausgeprägt war. Bei 2 Patienten mit hohen Eiweißausscheidungen von 20 g/l und 55 g/l hatte sich ein nephrotisches Syndrom mit Hypercholesterinämie, Ödemen und Albuminwerten von 1,75 g% und 1,2 g% ausgebildet. 6 Patienten zeigten zusätzlich eine Mikro- und einer eine Makrohämaturie.

In 4 Fällen war eine arterielle Hypertonie vorhanden. 2 davon hatten Augenhintergrundveränderungen mit einem Fundus hypertonicus I und II. Die bei 5 Patienten diagnostizierte Anämie war nur in 1 Fall mit einem Hb von 8,3 g/100 ml deutlich ausgeprägt, die 4 anderen wiesen Hämoglobinspiegel über 11 g% auf. 4 Patienten hatten erhöhte Kreatininwerte, einer von ihnen war terminal niereninsuffizient und wurde 2 Tage nach der Aufnahme hämodialysiert.

Bei einem Patienten (Nr. 20 in Tab. 6) mit einem Kreatinin von 7,5 mg% normalisierte sich die Nierenfunktion innerhalb weniger Wochen, wie folgende Tabelle (Nr. 5) zeigt:

Tabelle 5

Datum	Kreatinin	Kreatininclearance
21.11.1975	7,5 mg%	-
1.12.1975	2,1 mg%	40 ml/min
8.12.1975	1,1 mg%	85 ml/min
21.12.1975	1,3 mg%	102 ml/min
9. 1.1976	0,9 mg%	98 ml/min

Bis auf den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde bei allen anderen eine Nierenfunktionsuntersuchung durchgeführt, die in 7 von 8 Fällen erniedrigte Werte zeigte.

4 mal wurde zusätzlich zur histologischen Diagnose ein zweiter Biopsiezylinder immunhistologisch untersucht. Bei 1 Patienten war kein pathologischer Befund zu erheben. Die anderen Fälle zeigten granuläre bis grobgranuläre Ablagerungen entlang den Kapillarschlingen und im Mesangium. Im einzelnen war folgende positive Fluoreszenz vorhanden:

IgG, IgA, IgM, C ₃	1 Patient
IgG, IgM, C ₃ , Fibrinogen, Albumin	1 Pat. (Alb. nur entlang d. Kapillarschlingen)
IgG, IgM, Fibrinogen	1 Patient

5 Patienten konnten wir über einen Zeitraum von durchschnittlich 3 1/4 Jahre (min. 2 Monate, max. 6 1/2 Jahre) beobachten.

2 Patienten wurden während dieser Zeit mit Indometacin, eine Patientin mit Indometacin und Azathioprin behandelt. In 2 Fällen konnte hinsichtlich pathologischer Urinbefunde kein positiver Effekt der Behandlung gesehen werden. Ein Patient (Nr. 20 in Tab. 6) mit nephrotischem Syndrom dagegen hatte unter Indometacinmedikation eine deutlich geringere Proteinurie. Die Esbachwerte von max. 55,7 g/l und min. 7,5 g/l vor Behandlung sanken innerhalb von 3 Wochen auf max. 11,0 g/l und min. 2,5 g/l ab. Nach einem Monat betrug die Eiweißausscheidung ständig weniger als 1 g/l und der Albuminspiegel stieg von 1,75 g% auf 3,54 g% an. Die Nierenfunktion war bei der letzten Untersuchung nur gering eingeschränkt (Kreatininclearance 87 ml/min.), die Erythrozyturie nicht mehr vorhanden.

Die 4 anderen Patienten zeigten im Verlauf alle eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion (s. Tab. 6). Eine Patientin, die im Beobachtungszeitraum eine art. Hypertonie entwickelte, wurde 23 Jahre nach Beginn ihrer Erkrankung terminal niereninsuffizient. 2 weitere hatten

Tabelle 6

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit mesangioproliferativer GN mit fokalen Narben

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie	Zeitpunkt der Untersuchung	Therapie A = Amuno I = Imurek C = Cortison	Inulin- Kreatinin Clearance ml/min.	Kreatinin mg/%	Hb g %	Cholesterin mg %	Gesamt- eiweiß g %	Albumin g %	Proteinurie g/l	Hämaturie	RR erhöht bzw. be- handelt
19 w	3 Jahre	Apr. 70 Sept. 76	- -	100 75	0,7 0,9	12,4 12,4	390 -	7,10 -	4,33 -	2,5 (+)	0-1 0-1	ja ja
20 m	1 Monat	Nov. 75 Jan. 76 März 76 Aug. 76 Aug. 77	- A A A A	40 123 159 159 87	7,5 0,9 0,9 0,8 0,8	11,6 10,9 12,9 12,7 18,0	280 - - 190 -	5,65 - 6,80 6,00 -	1,75 - 3,54 3,30 -	b/55 0,5 0,2 0,7 +	>50 15-50 - 0-1 0-1	nein nein nein nein nein
21 w	17 Jahre	März 71 Febr. 72 März 74 Sept. 75 März 76 Nov. 76 Aug. 77	- - A A - - -	79 64 45 - 37 12 5	0,8 1,0 1,1 2,1 2,6 6,6 10,5	12,5 15,3 13,5 12,6 9,2 11,7	380 400 340 310 - 260 245	5,35 5,95 6,70 6,00 5,65 6,65 7,45	2,83 3,27 3,55 3,48 2,83 3,52 3,87	1,0 0,5 0,3 1,0 2,0 0,4 0,3	1-4 1-4 0-1 1-4 0-1 -4 1-4	nein nein ja ja ja ja ja
22 w	4 Monate	Jan. 73 März 73	A, I	23 -	1,0 2,0	11,4 6,8	410 -	4,10 4,50	1,20 -	20,0 15,0	1-4 0-1	ja ja
23 m	15 Jahre	Mai 75 Sept. 76	- -	41 -	2,8 3,7	11,4 12,2	255 250	7,00 -	4,06 -	2,5 +	15-50 15-50	ja ja

einen Kreatininanstieg von 1,0 mg% auf 2,0 mg% und von 2,8 mg% auf 3,7 mg%. In einem Fall ergab sich eine Verminderung der anfänglich normalen glomerulären Filtrationsrate auf 75 ml/min bei normalen Kreatininwerten. Bei der Patientin mit dem Kreatininanstieg von 1,0 mg% auf 2,0 mg% (Nr. 22 in Tab. 6) betrug der Beobachtungszeitraum 2 Monate. In dieser kurzen Zeit fiel das Hämoglobin von 11,4 g% auf 6,8 g% ab.

Bei den anderen Patienten zeigten Proteinurie, Erythrozyturie und arterielle Hypertonie keine wesentlichen Änderungen.

d) Diskussion

Die mesangioproliferative GN wurde bei 40 Patienten diagnostiziert. Damit ist sie in unserem Krankengut die größte Gruppe unter den chronischen Glomerulonephritiden. 9 dieser 40 Patienten hatten eine mesangioproliferative GN mit fokalen Narben. Diese Form ist als ein fortgeschrittenes Stadium von nicht ausheilender mesangioproliferativer GN anzusehen, bei der sich nach mehreren Krankheitsjahren mit zunehmender Vernarbung eine sekundäre Schrumpfniere entwickeln kann (17).

Unter unseren 40 Patienten sahen wir mit 52,5 % kein Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Nach anderen Untersuchungen (16, 55, 109) erkrankten Männer ungefähr doppelt so häufig wie Frauen.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Biopsie betrug bei den Patienten mit mesangioproliferativer GN 30 1/2 Jahre und bei denen mit mesangioproliferativer GN und fokalen Narben 35 1/2 Jahre. Das um 5 Jahre höhere Durchschnittsalter der Gruppe mit Narbenbildung in den Glomeruli erklärt sich aus der schon genannten Tatsache, daß hier eine Chronifizierung der mesangioproliferativen GN vorliegt. Bei diesen Patienten betrug die Krankheitsdauer

bis zur Biopsie im Mittel 4 1/2 Jahre; dagegen waren bei den Patienten mit mesangioproliferativer GN durchschnittlich erst 2 1/2 Jahre seit Entdeckung der ersten Symptome vergangen.

Die auslösenden Ursachen einer mesangioproliferativen GN sind sehr vielfältig. Neben systemischen und hereditären Vor- bzw. Begleiterkrankungen (S.L.E., Purpura-Schönlein-Henoch, Alport-Syndrom, Schwangerschaftsnephropathie) lassen sich zwei Gruppen abgrenzen. Bei einer Minderzahl der Fälle entwickelt sich eine mesangioproliferative GN aus einer durchgemachten endokapillären (akuten) GN, bei der es sich am häufigsten um eine Poststreptokokken-GN handelt. Dagegen beginnt die Erkrankung in der größeren Gruppe schleichend ohne akuten Beginn. Bei unseren Patienten, außer denen mit S.L.E. und Purpura-Schönlein-Henoch, wiesen 20 % einen akuten Beginn nach Entzündung der oberen Luftwege auf, während bei 80 % die mesangioproliferative GN primär chronisch begann.

Im weiteren Verlauf kann die mesangioproliferative GN über eine minimal proliferierende GN ohne nephrot. Syndrom in Heilung übergehen. Heilt sie dagegen nicht aus, kann sie über Jahre ohne Zunahme der Veränderungen fortbestehen oder in eine mesangioproliferative GN mit fokaler Narbenbildung übergehen.

Eine immunhistologisch abgrenzbare Gruppe ist die erstmalig von Berger (9) beschriebene IgA-Nephritis, die durch überwiegende Ablagerung von IgA im Mesangium charakterisiert ist. Histologisch verläuft sie meist unter dem Bild einer mesangioproliferativen oder einer minimal proliferierenden GN ohne nephrot. Syndrom. Die Angaben über die Häufigkeit einer IgA-Nephritis differieren in der Literatur sehr stark: Maintz et al. (96) 2,5 %, Mc Coy et al. (92) 4,3 %, Morel-Maroger et al. (106) 7,7 % und Berger (9) 18,3 % der immunfluoreszenzoptisch untersuchten Nierenbiopsiezylinder. Droz (38) fand in 22 % der Fälle von

GN bei Erwachsenen eine IgA-Nephritis. Wir sahen bei 39 immunhistologisch untersuchten Biopsien 2 Fälle (5,1 %) von IgA-Nephritis.

Klinisch zeigt die IgA-Nephritis eine Mikrohämaturie, die meistens von einer leichten Proteinurie begleitet wird. Häufig treten rezidivierende Makrohämaturien auf, meistens während oder kurz nach einer Infektion der oberen Luftwege. Da die Poststreptokokken-GN frühestens 1 Woche nach einer Infektion auftritt, könnte ein gleichzeitiges Erscheinen von Makrohämaturie und Infektion ein klinischer Hinweis für das Vorliegen einer IgA-Nephritis sein (69).

Während früher die Prognose als sehr günstig bezeichnet wurde (9, 92, 96), weisen neuere Untersuchungen auf die nicht ganz seltene Entwicklung einer Niereninsuffizienz hin (23, 38, 69). Droz (38) sah unter 179 Patienten in 23,6 % der Fälle die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, davon waren 18,4 % terminal. Auch bei dieser Erkrankung scheint die Schwere der histologischen Veränderungen einen großen Wert für die Prognose zu besitzen (23). Eine Besonderheit der IgA-Nephritis ist die Wiederkehr der Läsionen im Transplantat (9, 38).

Bei der mesangioproliferativen GN gibt es keine charakteristischen klinischen Befunde. In unserem Krankengut sahen wir sowohl isolierte Hämaturien als auch isolierte Proteinurien. Am häufigsten war das gemeinsame Auftreten von Mikrohämaturie und leichter Proteinurie. Ein nephrot. Syndrom kam nur vereinzelt vor. Eine arterielle Hypertonie war mit 44 % häufiger bei der mesangioproliferativen GN mit fokalen Narben als bei der mesangioproliferativen GN (32 %) zu finden. Ebenso war bei der vernarbenden Form das Vorhandensein einer Niereninsuffizienz

bei der Klinikaufnahme mit 44 % häufiger als bei der reinen mesangioproliferativen GN mit 19 %.

Die Langzeitprognose der mesangioproliferativen GN ist nicht ungünstig. Wir verfügen bei 13 Patienten ohne systemische Erkrankung über Verlaufsbeobachtungen. Durchschnittlich $6 \frac{3}{4}$ Jahre nach anamnestisch erfaßbarem Krankheitsbeginn war kein Patient terminal niereninsuffizient geworden. 2 Patienten, die schon bei der ersten Untersuchung erhöhte Kreatininwerte zeigten, behielten eine geringgradige Niereninsuffizienz bei. In 2 Fällen waren klinisch bei der letzten Untersuchung keine pathologischen Befunde zu erheben.

Ähnliche Daten werden von Cameron (25) berichtet. Er sah bei 49 Patienten, die bis zu 6 Jahren beobachtet wurden, keine Todesfälle, obgleich verschiedene Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion und persistierende Urinbefunde zeigten. Im Krankengut von Weingard und Sarre (141) lebten nach 5 Jahren von 86 Patienten noch 96 % und nach 10 Jahren noch 88 %. In 24 % der Fälle hatte sich eine kompensierte Niereninsuffizienz entwickelt.

Neben diesen günstigen Daten hinsichtlich der Prognose ist allerdings noch die mesangioproliferative GN mit fokalen Narben zu beachten, da sich diese Form nach mehrjährigem Verlauf aus der mesangioproliferativen GN entwickeln kann. Hier verfügen wir bei 5 Patienten über Verlaufsbeobachtungen, wobei die letzte Untersuchung durchschnittlich 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung stattfand.

Alle Patienten hatten bei der letzten Untersuchung eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, z.T. mit erhöhten Kreatininwerten, und in 4 von 5 Fällen verschlechterte sich die Nierenfunktion während des Verlaufs. Eine Patientin wurde 23 Jahre nach einer anamnestisch akuten Poststreptokokken-GN terminal niereninsuffizient.

Bei Weingard und Sarre (141) betrug die Überlebensrate

nach 5 Jahren 66 %. Diese Daten zeigen deutlich die wesentlich schlechtere Prognose der vernarbenden Form der mesangioproliferativen GN an.

Ein positiver Therapieeffekt konnte von uns nur bei 1 Patienten beobachtet werden. Bei ihm verbesserte sich die Proteinurie während Indometacingabe. Bei den anderen Patienten konnte keine positive Wirkung einer Therapie gesehen werden.

In der Literatur sind die Angaben über Erfolg oder Mißerfolg der medikamentösen Therapie (Indometacin, Cyclophosphamid, Azathioprin, Kortikosteroide) sehr widersprüchlich (45, 51, 80, 102, 120, 122, 149) und noch nicht endgültig zu beurteilen, da kontrollierte Studien nicht über ausreichend lange Zeiträume vorliegen.

2. Mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden

Synonym:

Endo- und extrakapillär proliferative GN Typ I und II (Habib 1970).

a) Morphologie

Die mesangioproliferative GN mit fokaler Halbmondbildung ist morphologisch gekennzeichnet durch eine diffuse Mesangiumzellvermehrung mit Mesangiumverbreiterung, Verwachsungen der Glomeruluskapillaren mit der Bowman'schen Kapsel und Deckzellproliferate in den Bowman'schen Kapseln (sogen. Halbmonde) von nicht mehr als 50 % der Glomeruli.

b) Eigene Befunde

Eine mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden wurde bei unseren Patienten in 4 Fällen diagnostiziert. Alle 4 Patienten waren männlichen Geschlechts. Ein be-

vorzugter Befall einer Altersgruppe lag nicht vor, die Erkrankung begann bei unseren Patienten im Alter von 15, 21, 37 und 54 Jahren.

Als Vorerkrankung wurde in einem Fall eine chronische Tonsillitis festgestellt, ein weiterer Patient war zum Zeitpunkt der ersten Symptome tonsillektomiert.

Tabelle 7

Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN mit fokalen Halbmonden zum Zeitpunkt der Biopsie.

Befunde n = 4	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	0	0 %
Männer	4	100 %
Mikrohämaturie	3	75 %
Makrohämaturie	1	25 %
Proteinurie	4	100 %
Protein- und Hämaturie	4	100 %
Nephrotisches Syndrom	2	50 %
Hypertonie	3	75 %
BSG - Beschleunigung	4	100 %
Anämie	3	75 %
Nierenfunktionseinschränkung	1/1	100 %
Niereninsuffizienz	3	75 %

In 2 Fällen wurde die Erkrankung durch das Auftreten einer Makrohämaturie entdeckt. Bei 1 Patienten wurde zufällig eine Blutdruckerhöhung und eine Proteinurie festgestellt, und 1 Patient wies neben einer arteriellen Hypertonie, Erythrozyturie und Proteinurie bereits eine chronische Niereninsuffizienz auf.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome

und Biopsie betrug in allen 4 Fällen weniger als 1 Jahr, davon in 3 Fällen weniger als 4 Monate.

Bei der Klinikaufnahme wurde bei allen Patienten eine Proteinurie und eine Hämaturie (3 mal Mikro- und 1 mal Makrohämaturie) gefunden. Alle Patienten wiesen eine Eiweißausscheidung von mehr als 2 g/l auf, und in 2 Fällen hatte sich ein nephrotisches Syndrom entwickelt. Die bei 3 Patienten vorhandene arterielle Hypertonie zeigte nur einmal eine Augenhintergrundveränderung mit einem Fundus hypertonicus II. Bei 3 Patienten bestand eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration, 2 von ihnen hatten mit Hb-Werten von 7,1 g% und 8,5 g% eine deutlich ausgeprägte Anämie. Die Kreatininbestimmung ergab in 2 Fällen das Vorliegen einer kompensierten Niereninsuffizienz. 1 Patient war bereits bei der Klinikaufnahme terminal niereninsuffizient und 1 Patient hatte bei normalem Kreatininspiegel eine Einschränkung der Inulin-clearance auf 50 ml/min.

Eine immunhistologische Beurteilung wurde in 1 Fall vorgenommen und ergab ausgeprägte granuläre Ablagerungen entlang den Kapillarschlingen und im Mesangium. Eine positive Fluoreszenz war vorhanden im Mesangium auf IgG, IgM und Fibrinogen und entlang den Kapillarschlingen auf IgG, IgA und IgM.

Die Verlaufsbeobachtung (s. Tab. 8) zeigte bei 3 Patienten eine sich rasch verschlechternde Nierenfunktion. 4, 6 und 25 Monate nach Entdeckung der ersten Symptome wurden sie terminal niereninsuffizient. 1 Patient erlitt im Anschluß an die offene Nierenbiopsie ein akutes Nierenversagen mit einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen auf 10 mg% Kreatinin und 180 mg% Harnstoff-N. Nach vier Peritonealdialysen normalisierte sich die Nierenfunktion über eine polyurische Phase und das Kreatinin sank auf 1,1 mg%. 20 Monate nach Beginn der Erkrankung wies dieser Patient eine leichte Niereninsuffizienz mit

Tabelle 8

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit mesangioproliferativer GN mit fokaler Halbmondbildung

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie	Zeitpunkt der Untersuchung	Therapie A = Amuno I = Insurek C = Cortison	Inulin- Kreatinin Clearance ml/min.	Kreatinin mg/%	Hb g %	Cholesterin mg %	Gesamt- eiweiß g %	Albumin g %	Proteinurie g/l	Hämaturie	RR erhöht bzw. be- handelt
24 m	1 Monat	Nov. 73	-	-	5,5	13,5	320	5,65	2,09	10,0	15-50	ja
		Apr. 74	A	-	1,1	15,5	-	7,10	3,63	0,8	5-15	nein
		Dez. 74	A	-	1,4	15,5	315	7,55	4,16	0,1	0-1	nein
		Juni 75	A	53	1,3	15,8	-	8,05	4,43	0,0	0-1	nein
25 m	2 Monate	Dez. 74	-	-	2,1	7,1	195	6,25	3,62	2,5	>50	nein
		Febr. 75	-	-	6,3	8,8	175	5,50	3,13	2,5	>50	nein
		Apr. 75	-	-	Dialyse	6,0	-	-	-	-	-	-
26 m	10 Monate	Mai 73	-	50	0,8	14,7	410	4,80	2,49	20,0	1-4	ja
		Okt. 73	A	29	1,3	12,1	290	7,25	3,98	8,0	1-4	ja
		Jan. 74	A	-	1,5	12,0	-	5,00	2,90	5,0	0-1	ja
		Aug. 74	A	-	Dialyse	8,4	-	5,60	2,46	5,0	0-1	ja
27 m	3 Monate	Juni 75 Juli 75	-	-	13,0 Dialyse	8,5	260	6,80	2,65	2,0	5-15	ja

einem Kreatinin von 1,3 mg% und einer Kreatininclearance von 53 ml/min. auf. Zu diesem Zeitpunkt waren seine bei der Klinikaufnahme festgestellte Erythrozyturie, Proteinurie und arterielle Hypertonie nicht mehr vorhanden.

c) Diskussion

Die Abtrennung der mesangioproliferativen GN mit fokaler Halbmondbildung als eigenständige Form wird erst seit 1970 vorgenommen. Sie wird hauptsächlich wegen ihrer Prognose von den anderen mesangioproliferativen Glomerulonephritiden abgegrenzt und zwar auf der einen Seite gegen die reine mesangioproliferative GN ohne extrakapilläre Komponente, bei der die entzündlichen Veränderungen meist langsam fortschwellen oder ausheilen. Auf der anderen Seite wird sie von der mesangioproliferativen GN mit diffusen Halbmonden abgetrennt, die in der Mehrzahl der Fälle einen rapid progressiven Verlauf bis zur terminalen Niereninsuffizienz zeigt.

Nach Habib (60) beginnt nur ein geringer Prozentsatz der Fälle idiopathisch. Am häufigsten tritt die mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden im Rahmen einer Purpura-Schönlein-Henoch oder nach Infekten der oberen Luftwege auf (60), ferner bei Lupus erythematoses und Periarteriitis nodosa (58).

Diese Form, die bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen vorkommt (18), unterscheidet sich neben der ungünstigeren Prognose auch durch die Schwere der klinischen Symptome von der mesangioproliferativen GN. Unsere Patienten wiesen bei der Klinikaufnahme alle eine Proteinurie und Erythrozyturie auf, zusätzlich hatten 2 ein nephrotisches Syndrom, 3 eine arterielle Hypertonie und alle eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Habib (58) sah bei 46 Kindern in 28 Fällen eine Proteinurie mit Hämaturie und 18 mal ein nephrotisches Syndrom

mit Hämaturie. 14 Kinder hatten eine arterielle Hypertonie.

Der Verlauf der Erkrankung bei unseren Patienten weist auf die ungünstige Prognose hin. 3 von 4 Patienten wurden 4, 6 und 25 Monate nach Auftreten der ersten Symptome terminal niereninsuffizient und in 1 Fall bestand 20 Monate nach Beginn eine kompensierte Niereninsuffizienz.

Ähnliche Befunde werden von Weingard und Sarre (141) berichtet, die 15 Patienten über eine mittlere Krankheitsdauer von $5 \frac{1}{4}$ Jahren beobachteten. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren über $\frac{2}{3}$ der Patienten verstorben und 20 % wiesen eine Niereninsuffizienz auf. Bei Bohle und Fischbach (15) waren von 14 Patienten, die nach durchschnittlich $10 \frac{1}{2}$ Monaten zum 2. Mal untersucht wurden, 5 Patienten entweder terminal niereninsuffizient oder in einer chronischen Niereninsuffizienz gestorben. Dem stehen die Beobachtungen von Habib (58) gegenüber, die bei 46 Kindern nur 3 Todesfälle und 1 Fall von chronischer Niereninsuffizienz sah. Nach ihrer Auffassung ist die Prognose hauptsächlich abhängig von der Anzahl der von Halbmonden befallenen Glomeruli (60). Die Mehrzahl ihrer Patienten zeigte einen ziemlich langsamen progressiven Verlauf mit persistierender Proteinurie.

Eine mögliche Erklärung dieser unterschiedlichen Beobachtungen ist die, daß die mesangioproliferative GN mit fokaler Halbmondbildung bei Kindern einen günstigeren Verlauf als bei Erwachsenen nimmt. Da diese Form jedoch erst seit 1970 von den anderen mesangioproliferativen Glomerulonephritiden abgegrenzt wird, liegen bis heute nur viel zu kurze Beobachtungen vor, sodaß sichere Aussagen über die Langzeitprognose dieser Erkrankung derzeit noch nicht möglich sind.

3. Minimal proliferierende GN ohne nephrotisches Syndrom

Synonyma:

Minimale glomeruläre Läsionen

- a) bei idiopathischer Proteinurie mit Hämaturie,
- b) bei asymptomatischer Proteinurie,
- c) bei asymptomatischer Hämaturie (Habib 1973).

Minimalveränderungen [Minimalglomerulitis] (W.Thoenes 1973)

Segmental proliferative GN (Kettler et al. 1973): nicht
völlig identisch

a) Morphologie und Ätiologie

Die minimal proliferierende interkapilläre GN (MPI-GN) ohne nephrotisches Syndrom zeigt bei der lichtmikroskopischen Untersuchung nur geringfügige Veränderungen, so daß eine Unterscheidung vom Normalen häufig schwierig ist. Wehner et al. (140) konnten durch morphometrische Untersuchungen eine Proliferation der glomerulären Zellen, insbesondere der Mesangiumzellen, nachweisen.

Immunhistologisch finden sich Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement entlang den Kapillarschlingen und häufig auch im Mesangium. Da auch die IgA-Nephritis unter dem histologischen Bild einer MPI-GN ohne nephrotisches Syndrom (n.S.) verlaufen kann (15), findet man in diesen Fällen rein mesangiale Ablagerungen von IgA und IgG.

Ätiologisch läßt sich die MPI-GN in 2 Gruppen einteilen. Ein wahrscheinlich kleinerer Teil stellt das Heilungsstadium der endokapillären (akuten) GN oder der mesangio-proliferativen GN dar, während die andere Gruppe ohne Vorerkrankung primär als MPI-GN beginnt.

b) Eigene Befunde

Eine MPI-GN ohne n.B. sahen wir bei 9 Männern und 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 30,3 Jahren zum Zeitpunkt der Biopsie. Die Altersverteilung zeigte keine besondere Bevorzugung eines Lebensalters:

11 - 20 Jahre	4 Patienten
21 - 30 Jahre	3 Patienten
31 - 40 Jahre	3 Patienten
41 - 50 Jahre	4 Patienten

Aus den Anamnesen ergaben sich bei unseren Patienten folgende frühere Erkrankungen:

Hepatitis	2 Patienten
Allergie	2 Patienten
Rheumatische Erkrankung	2 Patienten
Rezid. Anginen u. Tonsillektomie	8 Patienten

Die Erkrankung wurde bei 3 Patienten durch das Auftreten einer Makrohämaturie bemerkt. In 2 Fällen begann die MPI-GN akut mit Makrohämaturie nach einem grippalen Infekt bzw. 4 Wochen nach einer Tonsillektomie. Bei 9 Patienten wurde die Erkrankung bei einer Routineuntersuchung entdeckt. Die ersten Symptome waren in diesen Fällen 4 mal Mikrohämaturie, 3 mal arterielle Hypertonie und 2 mal Proteinurie.

Zwischen Auftreten der MPI-GN und Biopsie lagen durchschnittlich 34 Monate (min. 3 Monate, max. 9 Jahre).

Die zum Zeitpunkt der Biopsie bei 12 Patienten bestehende Erythrozyturie war in 8 Fällen mikroskopisch und 4 mal makroskopisch ausgeprägt. Eine Proteinurie bestand bei

9 Patienten. Sie war in 7 Fällen mit Werten unter 1 g/l gering ausgeprägt und erreichte nur bei 2 Patienten eine maximale Ausscheidung von mehr als 2 g/l. Bei 7 Patienten lag eine Kombination von Erythrozyturie und Proteinurie vor, bei 5 Patienten sahen wir eine isolierte Hämaturie (2 mal makroskopisch) und in 2 Fällen eine isolierte Proteinurie. 3 Patienten wiesen erhöhte Blutdruckwerte auf, die bei allen mit Augenhintergrundveränderungen einhergingen (Fd. hypertonicus zwischen I u. II).

Tabelle 9

Klinische Befunde bei MPI-GN ohne nephrotisches Syndrom zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 14	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	5	36 %
Männer	9	64 %
Mikrohämaturie	8	57 %
Makrohämaturie	4	29 %
Proteinurie	9	64 %
Protein- und Hämaturie	7	50 %
Hypertonie	3	21 %
BSG - Beschleunigung	7	50 %
Anämie	3	21 %
Nierenfunktionseinschränkung	4	29 %
Niereninsuffizienz	0	0 %

Die bei 3 Patienten diagnostizierte Anämie war gering ausgeprägt und befand sich in 2 Fällen an der Grenze zum Normbereich. Kein Patient war zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme niereninsuffizient. Die Funktionsuntersuchungen ergaben in 4 Fällen eine nur geringgradige Einschränkung.

ung der glomerulären Filtrationsrate.

Bei 6 Patienten wurde ein zweiter Biopsiezylinder immunhistologisch untersucht. In 1 Fall fand sich kein pathologischer Befund, bei den anderen Patienten wurden folgende Ablagerungen festgestellt:

1 Pat.	IgG, IgA, IgM, C ₃	granulär
1 Pat.	IgG, IgA, IgM, C ₄	granulär bis grobgranulär
1 Pat.	IgG, IgA, C ₃	feingranulär
1 Pat.	IgG, IgM, C ₃	granulär
1 Pat.	IgG, IgM	feingranulär

Die Niederschläge zeigten in allen Fällen eine positive Fluoreszenz entlang den Kapillarschlingen und waren 3 mal zusätzlich diskret im Mesangium zu sehen.

Bei 10 Patienten konnten wir den Krankheitsverlauf durchschnittlich 2 1/2 Jahre lang (min. 7 Monate, max. 6,3 Jahre) beobachten (s. Tab. 10).

3 Patienten wurden nach 1/2 bzw. 1 Jahr einer Kontrollbiopsie unterzogen, die in allen Fällen den gleichbleibenden Befund einer MPI-GN ohne nephrot. Syndrom ergab.

1 Patient erhielt während des Beobachtungszeitraums Indometacin (Nr. 28 in Tab. 10), bei allen anderen wurde keine antiphlogistische oder immunsuppressive Therapie vorgenommen.

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung - durchschnittlich 5 Jahre nach Entdeckung der ersten Symptome - hatte kein Patient eine Niereninsuffizienz entwickelt. In 1 Fall verschlechterte sich die zu Beginn normale Nierenfunktion auf eine glomeruläre Filtrationsrate von 64 ml/min. bei einem Kreatinin von 1,2 mg%. Bei 2 Patienten, die zu Beginn eine geringgradige Einschränkung der Inulinclearance zeigten, stieg die glomeruläre Filtration auf Normalwerte an. Die Erythrozyturie verschwand

Tabelle 10

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit minimal proliferierender interkapillärer GN ohne n.S.

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krankheitsbe- ginn bis Biopsie	Beobachtungs- zeit ab Biopsie	Inulin - Kreatinin- Clearance ml/min.	Kreatinin mg %		Gesamteiweiß g %	Proteinurie g/l		Hämaturie Erys/Gesichts- feld		RR erhöht bzw. behandelt	
				Beginn	Ende		Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
28 m	60	75	120	64	1,0	1,2	6,9	7,45	5-15	15-50	nein	nein
29 m	10	55	78	-	1,2	1,2	7,6	6,55	0-1	0-1	ja	ja
30 m	60	19	98	-	1,1	1,1	7,2	7,9	> 50	> 50	nein	nein
31 m	24	38	116	133	0,9	0,76	6,2	6,8	0-1	0-1	nein	nein
32 w	60	7	80	96	0,9	0,9	7,8	-	15-50	0-1	nein	nein
33 m	3	18	181	150	1,0	0,9	8,5	6,55	> 50	> 50	nein	nein
34 m	24	13	108	91	1,0	0,84	7,85	5,65	15-50	5-15	nein	nein
35 w	24	35	114	128	0,7	1,2	6,9	6,8	5-15	15-50	ja	ja
36 w	15	16	78	-	1,0	0,7	6,85	7,0	15-50	15-50	nein	nein
37 m	9	29	78	123	1,0	0,9	7,45	7,0	1-4	5-15	nein	nein

im Verlauf der Erkrankung in 2 Fällen und die Proteinurie in 1 Fall. 1 Patient wies bei der letzten Untersuchung keinerlei pathologische Befunde mehr auf, sodaß wir ihn als klinisch geheilt betrachten. Eine morphologische Bestätigung durch Kontrollbiopsie wurde nicht vorgenommen. Die anderen Patienten zeigten während des Verlaufs keine wesentlichen Änderungen der arteriellen Hypertonie, Erythrozyturie, Proteinurie und Nierenfunktion.

c) Diskussion

Die MPI-GN ohne n.S. ist neben der mesangioproliferativen die häufigste GN-Form des Erwachsenenalters. Zwischen beiden Formen besteht lediglich ein quantitativer Unterschied in der Proliferation der Mesangiumzellen.

Immunhistologisch liegt in den meisten Fällen beider Gruppen eine Immunkomplexglomerulonephritis vor. Die Antikörper in den Immunkomplexen gehören zur Gruppe der Immunglobuline IgG, IgA und IgM. Die Antigennatur wurde in keinem unserer Fälle identifiziert. In der Literatur wird eine größere Anzahl von beobachteten Antigenen beschrieben, die Viren (z.B. Hepatitis B, Masern, Echoviren), Bakterien (z.B. Streptokokken, Staphylokokken, Treponema pallidum), Protozoen (Plasmod. malariae), endogene Ursachen (Kernmaterial bei L.E., Thyreoglobulin) und nicht-infektiöse exogene Ursachen (z.B. Seruminjektionen, Gifte) umfaßt (86, 151).

Die Ablagerung von Immunkomplexen sowohl in den Kapillarschlingen als auch im Mesangium ist meistens mit einer Aktivierung des Komplementsystems gekoppelt. Dementsprechend ließen sich bei unseren Patienten immunhistologisch in 4 von 5 Fällen bei MPI-GN und in 9 von 14 Fällen bei mesangioproliferativer GN Komplementfaktoren nachweisen.

Faßt man die beiden Gruppen der chronischen Glomerulonephritis mit reiner Mesangiumzellproliferation zusammen, so erkrankte daran ungefähr die Hälfte unserer 94 Patienten. Bei 2 500 histologisch zu beurteilenden Biopsiezylindern stellten Bohle et al. (16) in ungefähr 58 % der Fälle eine dieser beiden Diagnosen.

Mit dem Geschlechtsverhältnis von 9 : 5 bei der MPI-GN waren von unseren Patienten Männer nahezu doppelt so häufig wie Frauen an einer MPI-GN erkrankt, ein Befund, der mit den Ergebnissen anderer Autoren gut übereinstimmt (16, 118).

Die MPI-GN ohne n.S. wird von verschiedenen Autoren (44, 60) nach der Symptomatik in 3 Untergruppen unterteilt:

1. MPI-GN mit Hämaturie und Proteinurie,
2. MPI-GN mit Hämaturie,
3. MPI-GN mit Proteinurie.

Unter unseren Patienten sahen wir am häufigsten eine Kombination von Hämaturie und Proteinurie (7 Fälle), in 5 Fällen eine isolierte Hämaturie und nur 2 mal eine isolierte Proteinurie.

Die Prognose der MPI-GN ohne n.S. ist gut. Von unseren 10 Patienten, deren Krankheitsdauer durchschnittlich 5 Jahre betrug, entwickelte keiner eine Niereninsuffizienz. Während wir nur in 1 Fall eine klinische Heilung mit Verlust aller Symptome beobachteten, fanden Bohle und Fischbach (15) bei 32 Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 18,7 Monaten in 10 Fällen eine klinische Heilung.

In einer anderen Untersuchung (118) von insgesamt 69 Patienten wird berichtet, daß nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren 6 Patienten niereninsuffizient wurden und ein anderer an der Niereninsuffizienz verstarb. Von den 6 niereninsuffizienten

Patienten hatten 5 eine zunehmende arterielle Hypertonie. Nach Fischbach (44) kann das Auftreten eines Hochdrucks - relativ selten bei der MPI-GN - zur schnelleren Progredienz dieser Erkrankung führen. Ohne diese Komplikation hält auch sie die Prognose für gut.

Obwohl in einigen Fällen der Übergang einer MPI-GN in eine mesangioproliferative GN beobachtet wurde (45, 118), zeigt diese Erkrankung normalerweise über lange Zeiträume keine Verschlechterung der klinischen und morphologischen Befunde, und in einem nicht geringen Prozentsatz der Fälle heilt die MPI-GN ohne n.S. aus.

4. Minimal proliferierende interkapilläre (MPI) Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom

Synonyma:

Lipoidnephrose (Munck 1913)

Minimal changes (Habib et al. 1961)

Idiopathisches nephrotisches Syndrom vom Fußfortsatztyp
bzw. Fußfortsatznephrose (Churg et al. 1965)

Akute membranöse Glomerulonephritis (Bohle u. Wehner 1968)

Minimale glomeruläre Läsionen (Habib u. Kleinknecht 1971)

Minimalglomerulitis (W. Thoenes 1973)

a) Morphologie

Lichtmikroskopisch erscheinen die Glomeruli bei der minimal proliferierenden interkapillären (MPI) Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom häufig normal.

Die in einigen Fällen sichtbare Verbreiterung des Mesangiums kann auf einer Proliferation der interkapillären Zellen oder auf einer Vermehrung der mesangialen Matrix beruhen.

Die elektronenmikroskopische Betrachtung zeigt eine

Schwellung der visceralen Epithelzellen (Glomerulus-deckzellen) und eine Verschmelzung ihrer Fußfortsätze (Podocyten).

Immunhistologisch wird die MPI-GN mit nephrotischem Syndrom von den meisten Untersuchern als negativ angesehen (10, 59, 72, 105). Die von Gerber und Paronetto (50) berichtete Ablagerung von IgE konnte von anderen Untersuchern, insbesondere von Roy et al. (125), nicht bestätigt werden.

b) Eigene Befunde

Von unseren Patienten mit chronischer Glomerulonephritis hatten 3 Männer und 1 Frau eine minimal proliferative interkapilläre GN mit nephrotischem Syndrom. Ihr Alter zum Zeitpunkt der Biopsie betrug 17, 26, 39 und 61 Jahre. Der 17-jährige Patient R.D. kam zum ersten Mal zu uns wegen eines Rezidivs seiner Proteinurie. Bei ihm ist ein nephrotisches Syndrom seit dem 3. Lebensjahr bekannt. Die Eiweißausscheidung war immer kortikoidsensibel. Bei den häufig auftretenden Rezidiven, die oft mit Sinusitiden einhergingen, war durch Kortison jedesmal eine vollständige Remission der Proteinurie zu erzielen. Eine vor 1 1/2 Jahren im November 1974 vorgenommene Biopsie ergab den histologischen Befund "minimale glomeruläre Veränderungen". Die Anamnese der anderen männlichen Patienten weist keine wesentlichen Vorerkrankungen auf. Die 26-jährige Patientin E.H. wurde im Alter von 10 Jahren wegen einer Hepatitis behandelt, ihr Vater soll ein Nierenversagen bei Glomerulonephritis gehabt haben.

Die ersten Symptome der Krankheit waren bei allen 4 Patienten Bein- und Gesichtssödeme. Der Zeitraum bis zur Biopsie variierte weit von 1 Monat bis zu 15 Jahren.

Bei der Klinikaufnahme hatten alle Patienten ein ausge-

prägendes nephrotisches Syndrom (s. Tab. 11).

Tabelle 11

Befunde zum nephrotischen Syndrom

Name	Gesamt-Eiweiß g%	Albumin g%	Cholest. mg%	Proteinurie g/l	Ödeme
E.H. w	5,35	2,68	310	9,7	Leichte Bein- ödeme
R.D. m	4,10	1,23	330	46,4	deutl. Bein- u. Gesichtsödeme
P.T. m	3,95	1,19	530	20	Anasarka
W.P. m	5,40	2,81	375	11	Mäßige Beinödeme

Zusätzlich hatten 3 Patienten eine gering- bis mäßig-gradige Hämaturie. Keiner von ihnen hatte eine Einschränkung der Nierenfunktion. Die Inulin-Clearance von 84 ml/min beim Patienten W.P. ist wegen seines Alters von 61 Jahren normal.

Der Krankheitsverlauf beim Patienten P.T. wurde durch ein passageres akutes Nierenversagen kompliziert. Die anfänglich normalen Retentionswerte stiegen auf 13 mg% Kreatinin und 85 mg% Harnstoff-N an. Gleichzeitig entwickelte sich eine arterielle Hypertonie mit Werten bis 170/120 mmHg. Unter strenger Flüssigkeitsbilanzierung, Humanalbuminfusionen, Diuretika, Catapressan und Prednisolon kam es über eine polyurische Phase zur Normalisierung der harnpflichtigen Substanzen und des Blutdrucks. 3 Monate später war das Gesamt-Eiweiß auf 6,05 g% angestiegen, und die Proteinurie betrug weniger als 1 g/l. Ein Jahr spä-

Tabelle 12

Klinische Befunde bei MPI-GN mit nephrotischem Syndrom zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 4	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	1	25 %
Männer	3	75 %
Mikrohämaturie	3	75 %
Makrohämaturie	0	0 %
Proteinurie	4	100 %
Protein- und Hämaturie	3	75 %
Nephrotisches Syndrom	4	100 %
Hypertonie	0	0 %
BSG - Beschleunigung	4	100 %
Anämie	0	0 %
Inulin-Clearance <90 ml/min	1	Inulin-Clearance 84 ml/min bei Alter von 61 Jahren
Niereninsuffizienz	0	0 %

ter wurde der Patient erneut stationär aufgenommen und erhielt wegen eines jetzt diagnostizierten Morbus Hodgkin 8 Zyklen nach dem Mopp-Schema. Unter dieser Therapie kam es zur vollständigen Remission des nephrotischen Syndroms mit einem Anstieg des Gesamt-Eiweiß auf 6,55 g%, des Albumin auf 3,67 g% und zu einem Verschwinden der Proteinurie. Eine Nierenfunktionsuntersuchung ergab eine Inulin-Clearance von 92 ml/min.

Beim Patienten R.D. wurde unter Steroidtherapie, beginnend mit 80 mg Prednison und langsamer Reduktion innerhalb von 2 Monaten, ein vollständiges Sistieren der Proteinurie erzielt. 6 Monate später erlitt er ein wei-

teres Rezidiv mit erneuter Remission unter Steroiden innerhalb eines Monats. Seitdem ist er über einen Beobachtungszeitraum von 8 Monaten symptomfrei.

Der 3. Patient, der mit Kortikoiden behandelt wurde, zeigte 3 Wochen nach Therapiebeginn noch eine Proteinurie von 4,0 g/l. Bei der nicht mit Steroiden behandelten Patientin E.H., die zu Beginn eine Proteinurie von 9,7 g/l hatte, fand sich bei einer Kontrolle nach 8 Monaten eine Proteinurie von 3,5 g/l.

c) Diskussion

Ätiologie und Pathogenese der MPI-GN mit nephrotischem Syndrom sind weitgehend unbekannt. Auffallend ist das von einigen Autoren (44, 68, 90) beobachtete Zusammentreffen einer Lymphogranulomatose mit einer MPI-GN mit nephrotischem Syndrom, ein Befund, den auch wir im Falle unseres Patienten P.T. erheben konnten.

Wie bei den meisten anderen chronischen Glomerulonephritiden tritt die minimal change-GN häufiger bei Männern als bei Frauen auf (16, 56, 59). Die Erkrankung kann - wie auch von uns beobachtet - in jedem Lebensalter auftreten, jedoch überwiegt die Erstmanifestation im frühen Kindesalter bei weitem (27). So ist die prozentuale Häufigkeit der minimal change-GN bei Kindern mit nephrotischem Syndrom wesentlich höher als bei Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom. Churg et al. (34) fanden bei 127 Kindern mit nephrot. Syndrom 98 mal (= 77 %) und Habib und Kleinknecht (59) bei 406 Kindern 209 mal (= 51,5 %) eine minimal change-GN. Der Prozentuale Anteil der MPI-GN bei Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom beträgt bei Lim et al. (90) weniger als 10 %, Hayslett et al. (68) 12 %, Hopper et al. (72) 25 % und Horvath et al. (73) 41 %. Auch von unseren 29 meist erwachsenen Patienten mit nephrot. Syndrom hatten nur

4 (= 13,8 %) eine MPI-GN.

Die Prognose der MPI-GN wird allgemein als günstig angesehen und die hohe Remissionsrate bei Erwachsenen und Kindern unter Therapie mit Glucocorticoiden hervor-
gehoben (15, 27, 59, 72, 73, 90, 134). Die Angaben über die Anzahl der Remissionen nach Steroidgabe schwanken zwischen 42 % (Horvath et al. 73), 65 % (Grishman und Jureg 56), 85 % (Gao et al. 79), 85 % Cameron et al. (27) und 62 % komplette + zusätzlich 22 % partielle Remission (Habit und Kleinknecht 59). Bei den Patienten, die nicht auf Steroide antworten oder Rückfälle erleiden, wird von einigen Autoren (27, 123, 144) die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid empfohlen. Cameron et al. (27) sahen bei 11 Patienten mit Rückfällen nach Steroidtherapie und 4 steroidresistenten Patienten 12 Remissionen nach Gabe von Cyclophosphamid über 8 - 12 Wochen.

Niedrige Überlebensraten und seltene Entwicklung einer Niereninsuffizienz werden von allen vorgenannten Autoren berichtet. Die meisten Todesfälle ereignen sich durch infektiöse oder thromboembolische Komplikationen des nephrotischen Syndroms oder der Therapie mit Steroiden. Die Befehre der Therapie mit Glucocorticoiden wurden kürzlich von Rose (142) hervorgehoben, nachdem sich in einer kontrollierten Studie über Patienten mit nephrot. Syndrom in kurzer Zeit 8 Todesfälle in der behandelten Gruppe ereigneten, während zu diesem Zeitpunkt der Studie alle nichtbehandelten Patienten lebten.

Eine nicht ganz seltene Komplikation, die auch wir bei unserem Patienten P.T. sahen, scheint ein passageres Nierenversagen zu sein. Habit und Kleinknecht (59) sahen 20 Fälle gleich zu Beginn der Erkrankung und 23 Fälle im weiteren Verlauf, und auch Cameron et al. (27) beobachteten 4 Patienten mit Perioden von akutem Nierenversagen bei MPI-GN.

Zusammenfassend lassen sich folgende 5 klinische Verlaufsformen abgrenzen:

1. Die steroidsensible Form, die nach Gabe von Steroiden in eine vollständige Remission übergeht und auch nach Absetzen der Medikamente nicht rezidiert (steroidsensible).
2. Die steroidsensible Form, die im Verlauf viele Rezidive erleidet, die aber jedesmal mit Glucocorticoiden wieder in Remission gebracht werden kann (polyrelapsing course).
3. Die steroidabhängige Form, bei der die Proteinurie wieder erscheint, wenn eine bestimmte Schwellendosis Kortison unterschritten wird und daher eine Dauermedikation erfordert (steroid dependent).
4. Die steroidsensible Form, die im Verlauf der Erkrankung kortisonresistent wird.
5. Die steroidresistente Form, die von Anfang an nicht auf eine Therapie mit Glucocorticoiden anspricht (steroidresistent).

5. Fokal sklerosierende Glomerulonephritis

Synonyma:

Fokale Glomerulosklerose (White et al. 1970)

Fokale glomeruläre Sklerose (Nagi et al. 1971)

Segmentale und fokale Hyalinose; segmentale und fokale Fibrose oder Sklerose; globale Fibrose oder Sklerose (Kincaid-Smith und Hobbs 1972)

Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis/-pathie (W. Thoenes 1973)

Fokal sklerosierende Glomerulonephropathie mit segmentaler Hyalinose (Hyman und Burkholder 1973)

Fokal sklerosierende glomeruläre Läsionen (Min et al. 1973)

Minimal proliferierende interkapilläre Glomerulonephritis
mit sogen. fokaler Sklerose (Bohle und Fischbach 1974)

a) Morphologie

Die meisten Glomeruli erscheinen lichtoptisch entweder normal oder weisen eine minimale Proliferation der Mesangiumzellen auf. Nur in einigen Bezirken, bevorzugt an der Rinden-Mark-Grenze (121), zeigen einzelne Glomeruli charakteristische Veränderungen, die in zwei Gruppen unterteilt werden können:

1. Fokale und segmentale Sklerose oder Hyalinose der Glomeruli.
2. Fokale und globale Fibrosierung der Glomeruli.

Hierbei bedeutet "fokal", daß von den im Biopsiezylinder enthaltenen Glomeruli nur eine bestimmte Anzahl die beschriebenen Veränderungen aufweist. "Segmental" bezieht sich auf die Läsionen innerhalb eines einzelnen untersuchten Glomerulus und bedeutet, daß nur einzelne Kapillarschlingen dieses Nierenkörperchens befallen sind; dagegen zeigt "global" an, daß der ganze Glomerulus in den Krankheitsprozess einbezogen ist.

Typische zusätzliche Veränderungen in den segmentalen Läsionen sind Verwachsungen der Kapillarwände mit der Bowman'schen Kapsel, lokale Kapillarwandverdickungen, Lipidablagerungen im Zytoplasma von Endothelzellen und eine Zunahme der mesangialen Matrix.

Die Gruppe der fokalen und globalen Fibrosierung der Glomeruli weist zusätzlich deutliche interstitielle und tubuläre Schädigungen auf.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung deckt weitere Veränderungen auf, die nahezu alle Glomeruli betreffen. Wenn zur Zeit der Biopsie ein nephrotisches Syndrom besteht, sieht man eine Verschmelzung der Fußfortsätze

der viszeralen Epithelzellen. Ferner finden sich häufig elektronendichte Ablagerungen unterschiedlicher Größe subendothelial und in seitlichen Teilen des Mesangiums (paramesangial); diese Ablagerungen stehen manchmal in kontinuierlicher Verbindung (137).

Immunhistologisch sind häufig Ablagerungen von IgM und β_2 C vorhanden, seltener IgG und Fibrin/Fibrinogen. Die Immunfluoreszenz scheint auf die Gebiete beschränkt zu sein, die licht- und elektronenmikroskopische Veränderungen zeigen. Das Muster der Ablagerungen ist entweder kugelförmig oder grob-granulär.

b) Eigene Befunde

Von unseren Patienten hatten 3 Männer und 3 Frauen eine fokal sklerosierende GN (FSGN). Das Alter zu Beginn der Erkrankung lag zwischen 14 und 26 Jahren mit einem Mittelwert von 19,3 Jahren.

Aus den Anamnesen ergaben sich bei 4 Patienten gehäufte Anginen, bei allen wurde im Beobachtungszeitraum eine Tonsillektomie durchgeführt. Patient T.H. gab zur Familienanamnese an, ein Bruder habe eine "genuine Lipoidnephrose" gehabt.

Die Erkrankung begann bei 2 Patienten nach einer Entzündung der oberen Luftwege, bei 3 Fällen ohne vorhergehende Krankheit und bei einer Patientin während einer Schwangerschaft.

Die ersten Symptome waren in 4 Fällen Ödeme, in 1 Fall eine Mikrohämaturie und bei 1 Patienten nicht mehr zu ermitteln. Der Zeitraum zwischen ersten Symptomen und Biopsie war bei unseren 6 Patienten sehr unterschiedlich. In 3 Fällen lag er unter einem halben Jahr, bei den anderen betrug er 2 1/2, 5 und 14 Jahre.

Die bei 3 Patienten zusätzlich zur histologischen Untersuchung vorgenommene immunhistologische Beurteilung er-

gab in 2 Fällen Ablagerung von IgG, IgM, Komplement und in 1 Fall zusätzlich Fibrinogen. Der Biopsiezylinder des 3. Patienten war immunhistologisch negativ.

Zum Zeitpunkt der Biopsie war bei allen Patienten eine deutliche Proteinurie vorhanden, deren Werte zwischen 2 g/l und 114 g/l nach Esbach schwankten. In 2 Fällen hatte sich ein voll ausgeprägtes nephrotisches Syndrom mit einer Eiweißausscheidung von mehr als 2 g/l, einer Hypalbuminämie von weniger als 3,0 g%, einer Hypercholesterinämie und Ödemen entwickelt. 2 weitere Patienten

Tabelle 13

Klinische Befunde bei fokal sklerosierender GN zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 6	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	3	50 %
Männer	3	50 %
Mikrohämaturie	4	66 %
Makrohämaturie	0	0 %
Proteinurie	6	100 %
Protein- und Hämaturie	4	66 %
Nephrotisches Syndrom	2	33 %
Hypertonie	0	0 %
BSG - Beschleunigung	6	100 %
Anämie	1	17 %
Nierenfunktionseinschränkung	2/4	50 %
Niereninsuffizienz	0	0 %

hatten mit einer Albuminkonzentration von 3,4 g% und 3,36 g% unserer Definition entsprechend (s. S. 3)

kein nephrotisches Syndrom, obwohl eine große Proteinurie, Ödeme und eine Hypercholesterinämie bestanden. In 4 Fällen war die Eiweißausscheidung von einer Mikrohämaturie begleitet. Kein Patient hatte eine arterielle Hypertonie. Die Kreatininwerte lagen alle im Normbereich. Zusätzliche Nierenfunktionsuntersuchungen mit Hilfe der Inulin-Clearance, die bei 4 Patienten durchgeführt wurden, ergaben in 2 Fällen eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate mit Werten von 88 ml/min. und 47 ml/min. Komplement C₃ wurde 3 mal untersucht und zeigte normale oder leicht erniedrigte Werte.

Der Zeitraum zwischen Beginn der Erkrankung und der letzten Untersuchung schwankt zwischen 15 Monaten und 12 Jahren (Mittel 5 1/2 Jahre). Bei 5 Patienten verfügen wir über Verlaufsbeobachtungen (s. Tab. 14), deren Dauer zwischen 14 und 56 Monaten liegt (Mittel 32 Monate). Bei 2 Patienten wurde nach 1 bzw. 2 Jahren eine Kontrollbiopsie vorgenommen. Nachdem der Erstbefund bei Patient T.H. lediglich "minimal proliferierende interkapilläre GN mit nephrot. Syndrom" lautete, ergab die 2. Biopsie Veränderungen im Sinne einer fokal sklerosierenden GN. Die bei einem anderen Patienten vorgenommene Kontrollbiopsie ergab einen stationären Befund, da in beiden Biopsien zwischen 20 % und 50 % der Glomeruli fokale Skleroseherde zeigten. In einem Fall wurden innerhalb von 3 Jahren nach Erstbiopsie 2 weitere histologische Untersuchungen vorgenommen, von denen die letzte ein Fortschreiten der Erkrankung mit zunehmendem Befall der Glomeruli zeigte.

5 Patienten wurden zu Anfang entweder mit Kortikoiden oder Indometacin oder einer Kombination von beiden zusammen behandelt. Unter dieser Therapie kam es bei 3 Patienten zu einer vollständigen Remission der Eiweißausscheidung, während die 2 anderen weiterhin eine Proteinurie zeigten. Von diesen beiden wurde in einem Fall während

einer Kombinationsbehandlung mit Indometacin, Kortison und Azathioprin eine vollständige Remission erzielt, die allerdings nicht von Dauer war, da der Patient im darauffolgenden Verlauf trotz Therapie wieder eine Proteinurie entwickelte. Gleichermäßen wurde einer der 3 anfänglich auf Medikamente reagierenden Patienten nach 1/2 Jahr steroidresistent und behielt im weiteren Verlauf trotz zusätzlicher Gabe von Cyclophosphamid eine schwere Eiweißausscheidung von mehr als 20 g/l bei. 2 Patienten sind nach einem Zeitraum von 2 1/2 und 3 Jahren unverändert in vollständiger Remission.

Die Mikrohämaturie dauerte bei 2 Patienten über die ganze Beobachtungszeit an. In einem Fall verschwand sie, als zur gleichen Zeit eine Remission der Proteinurie erreicht wurde, und bei einem weiteren Patienten entwickelte sie sich im Verlauf des 1. Jahres der Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung war ein Patient nach einer Krankheitsdauer von 7 Jahren terminal niereninsuffizient und wird seitdem hämodialysiert. Er war der einzige, der im Verlauf seiner Krankheit eine arterielle Hypertonie und eine renale Anämie entwickelte. Von den 4 anderen Patienten wurde bislang keiner niereninsuffizient. Die Nierenfunktionsuntersuchungen ergaben in 2 Fällen eine Verbesserung der anfangs eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate auf Normalwerte und in 2 Fällen eine Verschlechterung, von denen einer auf Werte unter 90 ml/min. absank.

c) Diskussion

Die FSGN scheint häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht aufzutreten (56, 61), obwohl andere Autoren, ebenso wie wir, ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis beobachten konnten (28, 90, 94). Am häufigsten beginnt die Erkrankung in der Gruppe der 20 - 30-jährigen (Cameron 28), kann aber in jedem Alter auftreten.

Velosa et al. (137) errechneten in einer Untersuchung von 40 Patienten ein mittleres Alter von ungefähr 28 Jahren (Grenzen 1 1/2 - 70 Jahre) und Hyman und Burkholder (75) von 25 1/2 Jahren (Grenzen 3 - 61 Jahre). In 2 großen Serien von Kindern mit nephrotischem Syndrom (34, 59) wurde die minimal proliferierende interkapilläre GN 5 - 8 mal häufiger gesehen als die FSGN. Dagegen beobachteten wir bei unseren erwachsenen Patienten mehr Fälle von FSGN als von MPI-GN mit nephrotischem Syndrom. Gleichhäufiges Auftreten wird von anderen Untersuchern berichtet (90, 118), die ausschließlich oder überwiegend Erwachsene untersuchten. Grishman und Churg (56) stellten in ihrer Studie von 231 Patienten mit minimalen glomerulären Läsionen einen steilen Anstieg der Häufigkeit von FSGN mit zunehmendem Alter fest. Kinder unter 6 Jahren hatten in 11 %, zwischen 6 und 14 Jahren in 23 % und Erwachsene über 15 Jahre in 48 % der Fälle eine FSGN.

Die FSGN beginnt meistens ohne vorhergehende akute Erkrankung. In nicht wenigen Fällen jedoch geht den ersten Symptomen eine Entzündung der oberen Luftwege voraus (61, 94), ein Befund, den auch wir bei 2 unserer Patienten beobachten konnten. Ein Auftreten der Erkrankung zur Zeit einer Schwangerschaft, wie bei einer unserer Patientinnen gesehen, wird von Mc Govern und Lauer (94) in 8 Fällen berichtet.

Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung mit einem plötzlichen Auftreten von Ödemen; weniger häufig ist ein schleichender Anfang mit asymptomatischer Proteinurie (28, 59). Dieser Art des Beginns mißt Fischbach (44) eine prognostische Bedeutung bei. Sie teilte ihre Patienten mit Wiederholungsbiopsien in zwei Gruppen nach schleichendem oder plötzlichem Beginn ein und sah, daß die Schwere der glomerulären Schäden in einem wesentlich höheren Prozentsatz bei den Patienten zugenommen hatte, die zu Beginn der Erkrankung ein plötzlich auftretendes

nephrotisches Syndrom zeigten.

Klinisch lassen sich zwei Formen der FSGN unterscheiden. In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Erkrankung unter Ausbildung eines vollständigen nephrotischen Syndroms, seltener zeigt sie nur eine persistierende symptomlose Proteinurie (61). Mit zunehmender Schwere der Eiweißausscheidung kann die nur proteinurische FSGN in die nephrotische Form übergehen. Weiterhin gehört zum klinischen Bild in den meisten Fällen eine begleitende Mikrohämaturie und häufig eine arterielle Hypertonie (16, 28, 75).

Die Therapie der FSGN weist nur in geringem Ausmaß Erfolge auf. Bei unseren 5 Patienten erzielten wir nur in 2 Fällen eine vollständige und dauerhafte Remission, die anderen waren entweder von Beginn an therapieresistent oder wurden es im Verlauf ihrer Erkrankung.

Ein ähnlicher oder geringerer Erfolg der Therapie wird von anderen Untersuchern berichtet. Die Zahlen der kortikoidsensiblen Patienten, die mit einer vollständigen Remission der Proteinurie antworteten, schwanken zwischen vollständigem Versagen der Therapie und einer Erfolgsquote von 23 % (28, 56, 61, 73, 79, 90, 137, 150). Darauf folgende Behandlung mit Zytostatika entweder allein oder in Kombination mit Kortikoiden wird von den meisten Autoren als nicht viel erfolgreicher beurteilt (28, 73, 75, 90, 137, 150), da nur in Einzelfällen Remissionen erzielt werden konnten. Habib und Gubler (61) heben hervor, daß sie nur bei denjenigen Patienten gute Erfolge mit Zytostatika erzielen konnten, die auch zu Beginn kortikoidsensibel waren. Dagegen war die Therapie bei 35 ihrer von Anfang an kortikoidresistenten Patienten nur in 3 Fällen mit einer kompletten Remission erfolgreich, während 28 Patienten keine Änderung ihrer Proteinurie zeigten.

Gleichermaßen ungünstig wird von vielen Untersuchern die Prognose der FSGN beurteilt, da eine beträchtliche Anzahl von Patienten im Verlauf der Erkrankung niereninsuffizient wird und zum terminalen Nierenversagen fortschreitet. Die Geschwindigkeit der Verschlechterung ist für den Einzelfall allerdings nicht voraussagbar, da sich gerade bei dieser Krankheit sehr unterschiedliche Verlaufsformen ergeben. Von Mc Govern's (94) Patienten starb einer nach 15 Monaten, während zwei andere sich 20 Jahre nach Beginn in guter Gesundheit befanden. Habib und Gubler (61) sahen unter ihren 88 Patienten nach einer durchschnittlichen Dauer von 6 1/2 Jahren in 33 % Todesfälle oder chronische Niereninsuffizienz, aber auch in 22 % der Fälle komplette Remissionen. Weitere Angaben aus der Literatur über die Entwicklung von Niereninsuffizienz beweisen die häufig schlechte Prognose dieser Erkrankung:

Velosa et al. (137)	58 % Niereninsuffizienz (davon 33 % terminal) nach einer mittleren Krankheitsdauer v. 8 Jahren
Hyman u. Burkholder (75)	60 % Niereninsuffizienz (davon 33 % terminal oder gestorben) nach einer mittleren Krankheitsdauer von 6,1 Jahren
White et al. (150)	55 % Niereninsuffizienz (davon 41 % terminal) nach einer mittl. Krankheitsdauer v. 4 1/2 Jahren
Weingard u. Sarre (141)	64 % Niereninsuffizienz (davon 27 % terminal) nach einer mittl. Krankheitsdauer v. 6,9 Jahren
Bohle u. Fischbach (15)	21 % Niereninsuffizienz nach einer mittl. Krankh. Dauer v. 7 1/2 J.
Grishman u. Churg (56)	25 % Niereninsuffizienz 2 1/2 - 13 Jahre nach Beginn.

Diese ungünstigen klinischen Daten werden durch morpho-

logische Verlaufsbetrachtungen verschiedener Untersucher gestützt (44, 56, 61, 75, 90, 150), die bei Wiederholungsbiopsien in der Mehrzahl eine Zunahme der glomerulären Läsionen beobachteten. Dagegen blieb der morphologische Befund nur selten stationär und in keinem Fall war eine Besserung zu beobachten.

Hinsichtlich der Prognose stellen Habib und Gubler (61) klinische Kriterien heraus, die auf einen ungünstigen Verlauf schließen lassen. Dies sind Fälle mit persistierender Hämaturie, totaler Kortikoidresistenz von Beginn an und Fehlen von kompletten Remissionen, ferner nach Velosa et al. (137) ein initial erhöhter Kreatinin-Spiegel, eine arterielle Hypertonie und eine Sklerose in mehr als 35 % der Glomeruli.

Außerdem ist nach Habib (64) die Einteilung in eine der zwei histologischen Untergruppen "fokale und segmentale Sklerose und Hyalinose" oder "fokale globale Fibrosierung" für die Prognose wichtig. Unter den länger als 5 Jahre beobachteten Patienten ereigneten sich unter den 41 Patienten mit fokaler und segmentaler Sklerose und Hyalinose 15 Todesfälle, dagegen war von den 19 Erkrankten der anderen Gruppe zu diesem Zeitpunkt keiner gestorben.

Einer unserer Patienten, der in der ersten Biopsie eine minimal proliferierende interkapilläre GN mit nephrotischem Syndrom aufwies, zeigte bei einer Kontrollbiopsie 10 Monate später eine FSGN. Sieht man die Literatur durch, so berichtet eine Reihe von Autoren (44, 56, 61, 75, 94) über Wiederholungsbiopsien, die das Bild einer FSGN zeigten, nachdem als erster histologischer Befund minimale Veränderungen diagnostiziert worden waren. Daraus ergibt sich die Frage nach einer möglichen Beziehung zwischen diesen beiden Erkrankungen.

Ein Teil der Untersucher hält die FSGN für eine Variante bzw. eine mögliche Entwicklungsform der MPI-GN mit nephrotischem Syndrom (16, 73, 124, 129). Andere dagegen

betrachten sie als eine von der MPI-GN abzugrenzende Krankheitseinheit (75, 79, 90, 103, 108, 137, 150).

Für die Möglichkeit einer Entwicklung von fokaler Sklerose aus der MPI-GN mit nephrot. Syndrom spricht die schon erwähnte Tatsache, daß zuweilen in der ersten Biopsie die Diagnose MPI-GN und in einer Wiederholungsbiopsie die Diagnose einer FSGN gestellt wird.

Hierbei ist allerdings die Möglichkeit einer Fehldiagnose gegeben, wenn die Diagnose einer MPI-GN an einem nur die äußere Nierenrindenregion erfassenden Zylinder gestellt wurde, da es inzwischen als gesichert gilt, daß zu Beginn der FSGN meist die juxtamedullären Glomeruli befallen werden, und die Erkrankung erst im späteren Verlauf weiter in die Nierenrinde fortschreitet. Außerdem beobachteten mehrere Untersucher (56, 61, 90), daß eine FSGN auch in solchen Fällen vorlag, bei denen die Biopsie kurz nach Erkrankungsbeginn vorgenommen wurde.

Für eine Abgrenzung dieser beiden Prozesse sprechen vor allem die unterschiedlichen klinischen Befunde. Man findet bei der FSGN im Gegensatz zur MPI-GN mit nephrotischem Syndrom häufig einen erhöhten Blutdruck, eine geringe Selektivität der Proteinurie (61) und in vielen Fällen eine vollständige Therapieresistenz des nephrotischen Syndroms, sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Ein weiteres Argument für die Abgrenzung beider Krankheiten voneinander ist die von einigen Untersuchern (64, 74, 137) beobachtete Wiederkehr der Läsionen im Transplantat bei Patienten mit FSGN.

Da eine endgültige Entscheidung wegen des fehlenden Wissens über Ätiologie und Pathogenese dieser beiden Erkrankungen zur Zeit nicht möglich ist, erscheint eine Trennung dieser beiden GN-Formen anhand unterschiedlicher klinischer Befunde und Verläufe gerechtfertigt.

6. Perimembranöse GN

Synonyma:

Idiopathisches nephrot. Syndrom vom membranösen Typ oder membranöse Nephrose (Churg et al. 1965)

Membranöse Glomerulonephritis (Pollak et al. 1968)

Membranöse Nephropathie (Ehrenreich u. Churg 1968)

Extramembranöse Glomerulitis (Hamburger et al. 1968)

Epimembranöse Nephropathie (White 1969)

Membranös-nichtproliferative Glomerulonephritis (Zollinger 1971)

Glomerulonephritis mit extramembranösen Ablagerungen (Habib und Kleinknecht 1971)

a) Morphologie

Die perimembranöse Glomerulonephritis (pmGN) ist morphologisch durch eine diffuse Verdickung der glomerulären Kapillarwände charakterisiert. Diese wird durch subepitheliale Ablagerungen von elektronendichtem Material sowie durch kammartige Ausziehungen (Spikes) der Basalmembran hervorgerufen.

Nach Churg und Ehrenreich (35) wird die pmGN in 4 morphologische Stadien eingeteilt. Im Stadium I sind die subepithelialen Ablagerungen klein und die Spikes nur schwach ausgebildet. Dieses Stadium kann nur elektronenoptisch oder immunhistologisch diagnostiziert werden. Stadium II zeigt eine Zunahme der Ablagerungen und eine deutliche Spikebildung, die der Basalmembran ein zahnradartiges Aussehen verleiht. Im Stadium III sind die subepithelialen Depots vollständig von Basalmembranmaterial eingeschlossen. Im Stadium IV sind keine elektronendichten Ablagerungen mehr nachweisbar; es bleiben kleine elektronendurchlässige Hohlräume in der Basalmembran zurück.

Zusätzlich zu den membranösen Veränderungen konnte durch systematische Zellzählung eine geringfügige Proliferation der Mesangiumzellen nachgewiesen werden (49).

Immunhistologisch werden die subepithelialen Ablagerungen als Immunkomplexe identifiziert. Sie enthalten fast regelmäßig IgG, in den meisten Fällen auch β_1C Komplement und selten IgA und IgM (104). Das typische Ablagerungsmuster der Immundepots ist fein- bis grob-granulär.

b) Eigene Befunde

In unserem Krankengut wurde eine pmGN bei 5 Frauen und 4 Männern diagnostiziert mit einem Altersdurchschnitt von 39 Jahren. 3 Frauen hatten eine seropositive, 2 Männer eine seronegative rheumatoide Arthritis, die mit D-Penicillamin (D-Pa) behandelt wurde. Die nach einschleichender Dosierung verabreichte Menge D-Pa lag zwischen 900 und 1800 mg/die. Die ersten auf eine Nierenschädigung hinweisenden Befunde waren in 3 Fällen Ödeme und in 2 Fällen eine isolierte Proteinurie. Ein Patient hatte Diabetes mellitus und bei 3 Patienten war die Anamnese im wesentlichen unauffällig; ihre ersten Symptome waren Albuminurie und in 2 Fällen zusätzliche Ödeme.

Zusätzlich zur Lichtmikroskopie wurde bei 5 Patienten durch Elektronenmikroskopie und bei 2 Patienten an versilberten Semidünnschnitten eine Stadieneinteilung nach Churg und Ehrenreich vorgenommen. Bei den mit D-Pa behandelten Patienten zeigten sich in einem Schnitt ein Nebeneinander der Stadien I - III, bei dem Patienten mit Diabetes mellitus lag das Stadium II, bei einer weiteren Patientin das Stadium III-IV vor.

5 immunhistologisch untersuchte Biopsien zeigten das Bild einer Immunkomplexnephritis mit granulären Ablagerungen von IgG in allen Fällen, von IgM in 4 Fällen und von β_1C in 3 Fällen entlang den Kapillarschlingen.

Der Zeitraum zwischen Erstmanifestation der pmGN und Biopsie betrug bei 8 Patienten weniger als 5 Monate, bei einer Patientin 18 Monate. Zum Zeitpunkt der Biopsie war bei 8 Patienten ein nephrotisches Syndrom der hervorstechende klinische Befund. In diesen Fällen betrug die mittlere Serumalbuminkonzentration 1,7 g/100 ml (max. 2,45 g%, min. 0,80 g%) bei einer Proteinurie bis zu 28,1 g/l.

Tabelle 15

Klinische Befunde bei perimembranöser GN zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 9 (5 mal D-Pa)	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	5	56 %
Männer	4	44 %
Mikrohämaturie	5	56 %
Makrohämaturie	0	0 %
Proteinurie	9	100 %
Protein- und Hämaturie	5	56 %
Nephrotisches Syndrom	8	89 %
Hypertonie	3	33 %
BSG - Beschleunigung	8	89 %
Anämie	1	11 %
Nierenfunktionseinschränkung	3/7	43 %
Niereninsuffizienz	0	0 %

In 3 Fällen war die glomeruläre Filtration mit einer Inulin-Clearance von weniger als 90 ml/min leicht eingeschränkt, der Kreatininspiegel im Serum lag zu dieser Zeit in keinem Fall im pathologischen Bereich. Die bei 3 Patienten diagnostizierte arterielle Hypertonie bildete sich bei einer Patientin 2 Monate nach der Krankenhaus-

Tabelle 16

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit perimembranöser GN

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie Monate	Beob- achtungs- zeit ab Biopsie Monate	Therapie A=Amuno I=Imurek C=Cortison	Inulin- Kreatinin- Clearance ml/min.	Kreatinin mg%	RR erhöht bzw. be- handelt
				Beginn Ende	Beginn Ende	Beginn Ende
43 w	3	50	A, I C	84	0,7	ja
44 w	2	28	A, C	68	0,7	ja
45 w	1	9	A, C	42	1,5	ja
46 m	5	7	A	90	0,6	nein
47 m	1	15	A, C	102	0,9	nein
48 m	2	4	A	117	1,0	nein
49 w	18	8	A, C	-	0,7	ja
				-	0,9	nein
				-	8,0	nein

Tabelle 16 - Fortsetzung

Pat.-Nr.	Cholesterin mg%	Gesamt- eiweiß g%	Albumin g%	Proteinurie g/l	Hämaturie Erys/Ge- sichtsfeld	Hb g%
	Beginn Ende	Beginn Ende	Beginn Ende	Beginn Ende	Beginn Ende	Beginn Ende
43	375	265	2,19	0,4	1-4	12,7
44	730	-	3,87	0,1	1-4	9,9
45	830	870	2,27	6,0	1-4	12,7
46	770	400	2,06	12,0	0-1	18,3
47	-	-	3,27	0	5-15	15,4
48	540	495	2,52	22,0	1-4	17,0
49	320	165	1,72	0,8	0-1	12,3
					1-4	13,6
					0-1	17,2
					5-15	7,8

aufnahme zurück. Weitere klinische Daten siehe Tabelle 15.

Bei 7 Patienten konnte der Verlauf über durchschnittlich 1,8 Jahre (max. 4,4 Jahre, min. 0,6 Jahre) beobachtet werden (s. Tab. 16). Alle 7 Patienten erhielten Indometacin 5 zusätzlich Cortison und 1 Patient Cortison, Indometacin und Azathioprin. Die bei einer Patientin nach 4 Jahren und bei einer anderen nach 10 und 22 Monaten vorgenommenen Kontrollbiopsien ergaben keine wesentlichen Änderungen der glomerulären Befunde. Die Nierenfunktionsparameter verschlechterten sich deutlich in 2 Fällen, eine dieser Patientinnen verstarb unter den Zeichen einer globalen Herzinsuffizienz. Bei 2 Patienten bildete sich das nephrot. Syndrom zurück mit einer verbleibenden Proteinurie von weniger als 0,5 g/l. Der Serumalbuminspiegel stieg in allen Fällen an, entsprechend ging die Proteinurie zurück, verschwand aber nur in 1 Fall völlig. Die zu Beginn in 5 Fällen vorhandene leichte Hämaturie bildete sich bei 3 Patienten zurück und blieb bei 2 Patienten mit 1 - 4 und 5 - 15 Erythrozyten/Gesichtsfeld im wesentlichen unverändert. Eine Patientin ohne Erythrozyturie zu Beginn bekam nach 2 Jahren eine Hämaturie, bei ihr bestand zusätzlich eine Pyelonephritis.

c) Diskussion

Zur Ätiologie der pmGN werden folgende Medikamente und Erkrankungen als auslösende Ursache genannt: D-Penicillamin (77), Gold (131, 136), Quecksilber (7), Tridion (18), Australia-Antigen positive Hepatitis (37), Diabetes mellitus (40), Lupus erythematoses (115), Syphilis (40), Nierenvenenthrombose (123) und Tumoren (89). Auf welchem Wege die genannten Substanzen und Krankheiten einen direkten oder indirekten antigenen Reiz ausüben und zur Bildung von Immunkomplexen führen, ist in den meisten Fällen noch nicht geklärt (2).

5 unserer Patienten waren einer D-Pa-Therapie unterzogen worden und entwickelten 5 - 41 Monate nach Ersteinnahme des Medikaments die beschriebene glomerulonephritische Symptomatik, sodaß der Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikaments und der Entwicklung der pmGN sehr wahrscheinlich ist. 3 unserer Fälle sind als idiopathisch zu betrachten, da sowohl die obengenannten auslösenden Faktoren als auch akute oder häufige rezidivierende Streptokokkeninfekte in der Anamnese fehlen.

Die häufiger bei Männern auftretende pmGN (43, 47, 49, 54, 68) hat im Vergleich zu anderen chronischen Glomerulonephritiden ein relativ hohes Manifestationsalter. Das Durchschnittsalter beträgt bei Laver und Kincaid-Smith (87) und Franklin et al. (47) 37 Jahre, bei Gärtner et al. (49) 40,5 und bei Gluck et al. (54) 44 Jahre; das Durchschnittsalter unserer nicht mit D-Pa behandelten Patienten betrug 39 Jahre.

Der Beginn der pmGN ist in den meisten Fällen schleichend (141). Dementsprechend standen auch bei unseren Patienten Proteinurie und Ödeme als erste Symptome im Vordergrund.

Im Gegensatz zu Habib und Kleinknecht (62), die bei ihren Kindern nur leichte Formen des nephrotischen Syndroms sahen, war bei unseren Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie das nephrotische Syndrom deutlich ausgeprägt. Bei den mit D-Pa behandelten Patienten zeigte sich in Übereinstimmung mit Jaffe (78) eine Tendenz zur Rückbildung des nephrotischen Syndroms. Die abschließende Verlaufsbeurteilung der D-Pa induzierten pmGN wird erst nach einem größeren Beobachtungszeitraum möglich sein. Da von unseren 9 Patienten 5 eine D-Pa induzierte pmGN hatten, ist der klinische Verlauf bei unseren Patienten bislang günstig. Die an den Folgen einer globalen Herzinsuffizienz verstorbene Patientin entwickelte, wie das Autopsieergebnis zeigte, zusätzlich eine Pyelonephritis, die den

Kreatininanstieg auf 8 mg% erklärte. Eine Kontrollbiopsie bei der Patientin mit einem Kreatininanstieg auf 1,5 mg% zeigte, daß sich auch hier in der Zwischenzeit zunehmend eine interstitielle Nephritis ausgebildet hatte.

Unser Untersuchungsgut erlaubt keine Rückschlüsse auf den Erfolg einer Indometacin- oder Steroidbehandlung, da es auch ohne Therapie häufig zu einem Rückgang der Proteinurie und zu klinischen Remissionen kommt (35, 43, 54, 68). Eine Steroidtherapie wird von vielen Autoren für wenig oder überhaupt nicht nützlich gehalten (29, 45, 46, 49, 62, 68, 104, 113).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit über 103 idiopathische Fälle mit einer mittleren Beobachtungszeit von 6,5 Jahren berichten Ehrenreich et al. (40) über signifikante Unterschiede zwischen behandelten und nichtbehandelten Patienten. Von den behandelten Patienten bekam eine Gruppe Steroide, eine andere Steroide und Immunsuppressiva. Bei diesen Patienten war die Zahl der klinischen Besserung signifikant größer und das Eintreten von Nierenversagen oder Tod signifikant geringer.

Eine endgültige Aussage wird erst möglich sein, wenn kontrollierte Studien über lange Zeiträume vorliegen. Nur sie können die Schwierigkeit überwinden, den Effekt einer Behandlung bei einer Erkrankung mit langem Verlauf zu bestimmen, bei der ohne Behandlung Besserungen und Remissionen ebenso wie Rückfälle oder Verschlechterungen eintreten können (40).

Die Prognose der pMN wird recht unterschiedlich beurteilt und reicht von langsam fortschreitend mit hoher 5-Jahresüberlebensrate (59, 68, 117) bis deutlich progressiv mit ungünstiger Entwicklung (29, 49). Die unterschiedliche Beurteilung kann daran liegen, daß der Beginn und

damit die Dauer der Erkrankung oft nicht exakt festgelegt werden kann, da die pmGN - wie auch bei unseren Patienten gesehen - oft schleichend und symptomarm beginnt.

Kinder scheinen eine bessere Prognose als Erwachsene zu haben (62, 111). Das längere Anhalten des nephrotischen Syndroms wird als Hinweis für einen ungünstigen Verlauf angesehen (54, 62). Viele Autoren betonen eine hohe Rate an klinischen Remissionen. Renalbiopsien zeigten jedoch, daß diese häufig nicht mit einer Verbesserung der morphologischen Veränderungen einherging (44).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die idiopathische pmGN eine langsam fortschreitende Erkrankung ist, vereinbar mit normaler oder fast normaler Nierenfunktion über lange Zeiträume und später Entwicklung einer Niereninsuffizienz (62, 68, 117). Der häufig beobachtete Rückgang der Proteinurie kann mit einem Fortschreiten der morphologischen Veränderungen bis zum Stadium IV einhergehen, wobei Stadium IV vielleicht einen Übergang zur Heilung darstellt (44).

2. Membranproliferative Glomerulonephritis

Synonyma:

Hypokomplementämische persistierende (chronische) Glomerulonephritis (West et al. 1965)

Chronische membranproliferative Glomerulonephritis mit Hypokomplementämie (Michael et al. 1969)

Chronische hypokomplementämische Glomerulonephritis (Herdman et al. 1970)

Gemischt membranöse und proliferative Glomerulonephritis (Burkholder et al. 1970)

Membranös -proliferative GN (van Acker et al. 1970)

Mesangioskapiilläre Glomerulonephritis (Shurg et al. 1970)

Parietoproliferative Glomerulonephritis (Bariety et al. 1971)

Idiopathische membranoproliferative Glomerulonephritis (Habib et al. 1973)

a) Morphologie und Pathogenese

Die charakteristischen Kennzeichen der membranoproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) im Lichtmikroskop sind eine diffuse und unregelmäßige Verdickung der Kapillärwände, Vermehrung der Mesangiummatrix und Proliferation der Mesangiumzellen. In einem Teil der Fälle wird durch stärkere Zunahme der Mesangiummatrix, wachsende mesangiale Zellproliferation und Ausbildung einer zentrolobulären Sklerose die Läppchenstruktur der Kapillarschlingen betont; diese Form wird als lobuläre Variante der MPGN bezeichnet (3, 26, 63, 97, 146). Zusätzlich können bei beiden Formen extrakapilläre Proliferationen beobachtet werden, die zur Bildung von epithelialen Halbmonden führen (63).

Elektronenmikroskopisch gelingt es, zwei verschiedene Formen der MPGN abzugrenzen:

1. Die MPGN mit subendothelialen Ablagerungen (MPGN mit SED) (65) oder Typ I der membranoproliferativen GN (146). Hier findet man elektronendichte Ablagerungen im subendothelialen Raum und im Mesangium. Die lichtmikroskopische Doppelkonturierung der Basalmembran wird hervorgerufen durch Einwandern von Mesangiumzellen zwischen die Basalmembran und die Endothelzellen. Elektronenmikroskopisch erscheint die Basalmembran normal.
2. Die MPGN mit dichten intramembranösen Ablagerungen (DMD) (65) oder Typ II der MPGN (146). Die Verdickung der Kapillärwände beruht auf einer Ablagerung von elektronendichtem Material in der Basalmembran selbst.

Dieselben Ablagerungen findet man auch im Mesangium, in der Bowman'schen Kapsel und in den tubulären Basalmembranen. Die Lichtmikroskopische Doppelkonturierung ist nicht immer sichtbar.

Die MPGN zeigt gegenüber den anderen Formen der chronischen GN einige serologische und immunhistologische Besonderheiten. Im Mittelpunkt des Komplementsystems steht der Komplementfaktor C 3. Seine Spaltung in ein c 3 a und c 3 b-Fragment geschieht durch eine C 3-Konvertase. Die Bildung dieser Konvertase ist über zwei Wege möglich. Der erste wird als der klassische Aktivierungsweg bezeichnet und läuft über die C-Komponenten c 1 q, c 1, c 2 und c 4. Entsprechend werden immunhistologisch in den Glomeruli neben c 3 und Properdin die C-Komponenten c 1 q und c 4 gefunden, außerdem Ablagerungen von Immunglobulinen. Histologisch liegt in diesen Fällen eine MPGN vom Typ SED vor.

Der sogenannte alternative Aktivierungsweg der Komplementkaskade wird beschrieben, wenn im Serum der c 3-nephritische Faktor (c 3 Nef) vorhanden ist. Der c 3 Nef gehört zur Gammaglobulinfraktion, hat keine immunologische Aktivität und wird bei Patienten mit einer MPGN vom Typ DIMD nachgewiesen.

Mit Hilfe des Properdinsystems bildet der c 3 Nef eine c 3-Konvertase, die c 3 spaltet und die Aktivierung der c-Faktoren c 5 bis c 9 ermöglicht. Durch die ständige Aktivierung der Konvertase durch c 3 Nef wird das c 3-Fragment c 3 b an den Rezeptoren, die hierfür in den Glomeruli postuliert werden, stabilisiert und vor dem c 3 b-Inaktivator geschützt.

Der c 3 Nef entsteht nicht in der Niere, da er auch nach Nephrektomie weiter nachgewiesen wird. Der c 3-Faktor ist - wahrscheinlich infolge der ständigen c-Aktivierung - im Serum bei Patienten mit einer MPGN vom Typ DIMD häufig passager erniedrigt. Ein normaler c 3-Spiegel schließt

somit eine MPGN nicht aus (Übersicht bei West 146).

Immunhistologisch zeigen sich keine Ablagerungen der früh reagierenden C-Komponenten c 1 q, c 2 und c 4. Meistens stellt sich isoliert Komplement c 3 in den Kapillarschlingen, im Mesangium, in der Bowman'schen Kapsel und an der Basalmembran der Tubuli dar.

b) Eigene Befunde

Wir sahen 8 Fälle mit Überwiegen des männlichen Geschlechts (75 %) und einem mittleren Alter von 22 Jahren zum Zeitpunkt der Biopsie. In 4 Fällen wurde anamnestisch eine oder rezidivierende Tonsillitiden angegeben. 2 mal begann die Erkrankung wie eine akute Glomerulonephritis mit Makrohämaturie, Proteinurie, Ödemen und bei 1 Patienten mit zusätzlicher Hypertonie; 3 Patienten hatten eine asymptomatische Proteinurie (1 Patient eine Proteinurie mit Ödembildung), in einem Fall lag die Kombination von Proteinurie und Hypertonie und in einem anderen die von Albuminurie und Erythrozyturie vor.

Die Biopsien erfolgten im Mittel 8 Monate (min. 1 Monat, max. 24 Monate) nach dem Auftreten der ersten Symptome.

Zu diesem Zeitpunkt zeigten alle Patienten eine Proteinurie, die zwischen 0,84 g/l (0,1 g/l - 3,5 g/l) und 8,5 g/l (0,5 g/l - 20,0 g/l) schwankte. Die 4 Patienten mit nephrotischem Syndrom hatten einen Albumingehalt im Serum zwischen 1,76 g% und 2,33 g%. Nur 1 Patient wies eine isolierte Proteinurie auf, bei allen anderen war sie mit einer Erythrozyturie kombiniert. Während zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei 2 Patienten eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde, fand sich diese zum Zeitpunkt der Biopsie bei 6 Patienten, 3 davon mit einem Fundus hypertonicus I-II. Eine deutliche Anämie bestand mit einem Hb von 9,9 g% einmal, in den anderen Fällen zeigte sich

ein normaler bis leicht erniedrigter Hämoglobinwert. In 3 Fällen waren die Inulin- oder Kreatininclearance und das Serumkreatinin normal, in den 5 anderen bestand eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate oder eine Kreatininerhöhung. Bei 6 Patienten wurde der Komplementfaktor C₃ bestimmt und war 4 mal erniedrigt.

Tabelle 17

Klinische Befunde bei membranoproliferativer GN zum Zeitpunkt der Biopsie

Befunde n = 8	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	2	25 %
Männer	6	75 %
Mikrohämaturie	7	88 %
Proteinurie	8	100 %
Nephrotisches Syndrom	4	50 %
Hypertonie	6	75 %
BSG - Beschleunigung	6	75 %
Anämie	4	50 %
Nierenfunktionseinschränkung	5/7	71 %
Niereninsuffizienz	3	38 %
Komplement C ₃ erniedrigt	4/6	67 %

In 2 Fällen wurde eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt. Der eine Biopsiezylinder zeigte granuläre Ablagerungen von IgA, IgG, IgM und C₃ entlang den Kapillarschlingen und im Mesangium, der andere wies isoliert granuläre Ablagerungen von Komplement C₃ entlang den Kapillarschlingen auf.

5 Patienten wurden zwischen 34 und 122 Monaten beobachtet. In 1 Fall wurde 1 1/2 Jahre nach der ersten histologischen

Tabelle 18

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit membranproliferativer GN

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie	Zeitpunkt der Untersuchung	Therapie A = Amuno I = Insurek G = Cortison	Inulin- Kreatinin Clearance ml/min.	Kreatinin mg/l	Hb g %	Cholesterin mg %	Gesamt- eiweiß g %	Albumin g %	Proteinurie g/l	Hämaturie	RR erhöht bzw. be- handelt
50 m	2 Jahre	Sept. 73 Sept. 76 Okt. 76	A, C A, C	31 13	1,0 8,4 Dialyse	9,9 6,5	390 345	4,80 5,80	2,16 2,96	5,0 5,0	5-15 15-50	ja ja
51 m	8 Monate	Juni 66 Febr. 76 Aug. 76 Aug. 76	- - -	- 18 -	normal 4,5 11,0 Dialyse	14,0 12,4 10,7	- 435 340	7,00 7,00 6,80	3,50 3,64 3,61	0,5 0,1 +	5-15 5-15 5-15	ja ja ja
52 w	6 Monate	67 Juni 72 Febr. 75 Febr. 75	- A -	48 65 -	1,8 1,8 15,0 Dialyse	13,0 11,0 2,5	260 510 165	4,90 6,00 5,35	1,76 2,52 2,56	14,0 5,0 2,0	viele 5-15 -	ja ja ja
53 m	18 Monate	Mai 72 Nov. 73 Mai 74 Juli 75 Okt. 75 Dez. 75	A A A - -	84 90 39 18 -	0,9 0,9 1,5 4,4 7,0 Dialyse	15,9 17,0 13,8 13,3 11,0	540 510 585 390 -	4,10 3,90 4,05 5,15 4,05	2,04 2,07 1,82 2,42 2,23	10,0 7,0 11,0 5,0 9,0	5-15 1-4 1-4 15-50 15-50	ja ja ja ja ja
54 w	1 Monat	März 73 März 74 Okt. 74 Jan. 76 Okt. 77	- - - -	- - 4,9 -	0,5 2,8 5,4 4,5 n/Korr. seit Okt. 77 Dialyse	11,3 6,2 5,8 8,0	355 365 285 230	5,95 6,00 5,35 5,80	2,33 2,58 2,52 2,61	4,5 4,5 3,5 6,0	0-1 0-1 0-1 1-4	nein nein nein nein

Untersuchung eine Kontrollbiopsie vorgenommen. Sie ergab eine Verschlechterung des morphologischen Befundes mit Zunahme der proliferativen Veränderungen.

2 Patienten wurden vorübergehend mit Indometacin, einer mit Indometacin und Kortikosteroiden behandelt. Erythrozyturie und Hypertonie zeigten während der Beobachtungsdauer keine wesentlichen Veränderungen (s. Tab. 18).

Ebenso blieb die Proteinurie bei 4 Patienten nahezu unverändert bestehen, und nur in 1 Fall sahen wir im Verlauf der Erkrankung einen deutlichen Rückgang der Eiweißausscheidung. Der Hämoglobingehalt betrug beim ersten Klinikaufenthalt im Durchschnitt 12,8 g% und war bei der letzten Kontrolluntersuchung auf 7,7 g% abgefallen. Die Nierenfunktion verschlechterte sich bei allen 5 Patienten. 4 kamen nach einer Zeit von durchschnittlich 7 Jahren (60, 62, 98, 130 Monate) nach Auftreten der ersten Symptome in eine terminale Niereninsuffizienz und werden chronisch hämodialysiert. Eine Patientin, bei ihr besteht eine rheumatoide Arthritis, hatte 35 Monate nach Beginn eine kompensierte Niereninsuffizienz.

c) Diskussion

In der Literatur wird von vielen Autoren das häufigere Auftreten der MPGN beim weiblichen Geschlecht betont, bei wenigen überwiegt das männliche Geschlecht. Eine Zusammenstellung aus der Literatur (1, 3, 14, 22, 30, 52, 63, 70, 71, 73, 83, 93, 97, 101, 109, 132) von insgesamt 622 Fällen ergibt ein Verhältnis von 327 Frauen zu 295 Männern. Die MPGN ist vorwiegend eine Erkrankung des Kindes- und des frühen Erwachsenenalters (21, 30, 143). Auch bei unseren Patienten lag das Durchschnittsalter mit 22 Jahren sehr niedrig.

Einige Patienten haben einen Beginn, der an eine akute Glomerulonephritis denken läßt. Der größere Teil jedoch

fällt durch einen pathologischen Urinbefund bei einer Routineuntersuchung oder durch Ödeme auf (3, 24, 70, 97, 143). Offen muß bleiben, ob der akute Beginn lediglich die Exacerbation einer schon länger bestehenden und asymptomatisch verlaufenden MPGN ist, die durch eine Streptokokkeninfektion ausgelöst wird (1).

In einigen Fällen treten membranoproliferative Veränderungen bei Systemerkrankungen auf, z.B. bei Lupus erythematoses, Purpura-Schönlein-Henoch, Sklerodermie, sowie bei maligner Hypertonie (Kincaid-Smith 84), thrombotischer Mikroangiopathie und Praeeklampsie (84). In letzter Zeit wird häufiger über das gleichzeitige Auftreten von partieller Lipodystrophie und MPGN mit DIMD berichtet (41, 65, 91) und hier eine Virusinfektion in Verbindung mit einer anormalen Immunantwort als Auslösungsmechanismus diskutiert (146).

Der normale Verlauf sind das langjährige Bestehen einer Proteinurie oder eines nephrotischen Syndroms, einer Hämaturie und einer früher oder später auftretenden arteriellen Hypertonie. Einige Autoren berichten über passagere Remissionen mit Verschwinden aller klinischen Symptome, die als "stumme Phase" (silent phase) bezeichnet werden (24, 63, 71, 145).

Die Höhe des Komplementfaktors C_3 hat keine prognostische Bedeutung für den Verlauf der MPGN (26, 70, 145). Unterschiedlich scheint dagegen der Verlauf bei Kindern und Erwachsenen zu sein. Herdman et al. (70) und Habib et al. (63) beobachteten bei Kindern mit MPGN, daß nach durchschnittlich 8,7 Jahren 5 von 25 (= 20 %) bzw. nach 5 Jahren 28 von 98 Kindern (= 29 %) gestorben oder terminal niereninsuffizient geworden waren. Dagegen waren in einer anderen Studie (97) von 20 Erwachsenen 14 (= 70 %) nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 3 - 4 Jahren gestorben; von Horvath's (73) 19 erwachsenen Patienten, die länger als 2 Jahre beobachtet wurden, starben 16 nach durchschnittlich 3,3 Jahren oder wurden

transplantiert (84 %). Bei Kincaid-Smith (83) waren 4 Jahre nach der Aufnahme 80 % gestorben oder terminal niereninsuffizient. Von unseren Patienten waren nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 6,4 Jahren 4 terminal niereninsuffizient und einer im Stadium der kompensierten Niereninsuffizienz.

Das Auftreten eines nephrotischen Syndroms beinhaltet eine ungünstigere Prognose im Vergleich zur isolierten Proteinurie und Hämaturie bei MPGN. Cameron et al. (26) konnten zeigen, daß die Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein voll ausgeprägtes nephrotisches Syndrom entwickelten, mit 70 % bei 5 Jahren und 30 % bei 10 Jahren eine geringere Überlebensrate aufwiesen als diejenigen, die nur eine Proteinurie oder Hämaturie zeigten (95 % Überlebensrate bei 5 und 10 Jahren). Habib et al. (63) fanden prognostische Unterschiede zwischen Patienten mit einem nephrotischen Syndrom von Beginn an (83 % ungünstige Entwicklung), Patienten mit einem später aufgetretenen nephrotischen Syndrom (53 % ungünstige Entwicklung) und solchen, die ein vorübergehendes nephrotisches Syndrom aufwiesen (20 % ungünstig) sowie Patienten, die nie ein nephrotisches Syndrom hatten (0 % ungünstig).

Ein weiterer bedeutender Faktor für den Verlauf der MPGN ist das Auftreten einer arteriellen Hypertonie, die häufig mit einer sich verschlechternden Nierenfunktion einhergeht (22, 45, 63, 83).

Von morphologischer Seite läßt das Auftreten von epithelialen Halbmonden auf einen ungünstigeren Verlauf schließen. Die klinischen Unterschiede zwischen MPGN mit SED und MPGN mit DIMD sind nicht signifikant, dagegen ist der ungünstigere Verlauf bei der MPGN mit DIMD wahrscheinlich durch das häufigere Auftreten von epithelialen Halbmonden bedingt (65). Außerdem scheint sich der häufig berichtete Übergang der membranoproliferativen Glomerulonephritis auf das Transplantat (13, 22, 100, 143) in den meisten

Fällen bei MPGN mit DIMD zu ereignen (48, 65).

Endgültige Aussagen über den Einfluß der Therapie auf den Verlauf der MPGN können derzeit nicht gemacht werden. Die meisten Autoren sahen keinen eindeutigen Effekt einer medikamentösen Therapie (1, 22, 30, 63, 70, 71, 73); nur Kincaid-Smith (83) berichtet von einem günstigen Einfluß bei Verwendung von Cyclophosphamid, Dipyridamol und Antikoagulantien.

8. Rapid progressive GN

Synonyma:

Subakute Nephritis (Volhard 1918)

Maligne GN (Hamburger 1956)

Perakute GN (Bohle et al. 1969)

Endo- und extrakapillär proliferative GN, Typ III
(Habib 1970)

Extra- und intrakapillär-proliferative GN (Zollinger 1971)

Diffuse endokapilläre und extrakapilläre GN (Kincaid-Smith
und Hobbs 1972)

Proliferative GN mit ausgedehnten epithelialen Halbmonden
(Cameron 1972)

Diffuse GN mit epithelialen oder fibroepithelialen Halbmonden (Morel-Maroger et al. 1972)

Rapid progressive GN mit ausgedehnten Halbmonden (Cameron
und Ogg 1973)

GN mit Fibrin und Halbmondbildung (Churg et al. 1973,
Meadows 1973, Lawrence 1973)

Oligurische GN (Schreiner et al. 1973)

Mesangioproliferative GN mit diffuser Halbmondbildung
(Bohle und Fischbach 1974)

Extrakapilläre GN (Olsen 1974)

a) Morphologie und Pathogenese

Das charakteristische histopathologische Merkmal der rapid progressiven GN (RPGN) ist eine ausgeprägte extrakapilläre Zellproliferation mit Ausbildung von großen Halbmonden in der Mehrzahl der Glomeruli. Diese Veränderungen sind von einer meist nicht sehr starken Mesangiumzellproliferation oder von Nekrosen der Kapillarschlingen begleitet. Dementsprechend kann die rapid progressive GN in zwei Formen unterteilt werden (18):

1. Mesangioproliferative GN mit diffusen Halbmonden.
2. Nekrotisierende GN.

In späteren Stadien der Erkrankung ist eine Unterteilung in eine dieser beiden Formen oft nicht mehr möglich.

Die Immunfluoreszenz zeigt häufig Ablagerungen von Fibrin und/oder Fibrinogen. Weiterhin lassen sich durch die Immunhistologie 2 Gruppen unterscheiden, die jeweils eine andere Pathogenese haben:

1. Immunkomplexnephritis. In dieser Gruppe findet man Immunglobuline in granulärer Ablagerung entlang den Kapillarschlingen und im Mesangium.
2. Antibasalmembrannephritis. Bei dieser Form zeigt die Immunfluoreszenz fein-lineare Ablagerungen von IgG und Komplement entlang der glomerulären Basalmembran.

Bei der erstgenannten Form werden große Mengen von nicht-glomerulären Immunkomplexen subendothelial, subepithelial und im Mesangium abgelagert. Wird die Phagozytosekapazität der Mesangiumzellen überschritten, verstärkt sich der Stau von Immunkomplexen in den Glomeruli, sodaß die Entzündungsphänomene über die Aktivierung der Komplementkaskade zunehmen und in fortgeschrittenen Stadien die Zerstörung der Glomeruli zur Folge haben.

Bei der Antibasalmembranglomerulonephritis sind die Antikörper direkt gegen die Basalmembran gerichtet, d.h. der Immunkomplex besteht in diesem Fall aus der Basalmembran

und dem Antikörper.

Können die zirkulierenden Antikörper mit der Basalmembran der Alveolarzellen kreuzreagieren, wird die Krankheit als Goodpasture-Syndrom bezeichnet.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie lassen sich Fälle abgrenzen, die Höckerchen, sogen. Humps, an der epithelialen Seite der Basalmembranen der glomerulären Kapillarschlingen aufweisen. Ätiologisch handelt es sich hierbei um eine schwere Form der akuten Poststreptokokken-GN, die mit diffuser Halbmondbildung einhergeht (15, 116, 119).

b) Eigene Befunde

Eine rapid progressive GN lag bei 9 Patienten vor. In allen 9 Fällen deckte die Histologie eine mesangioproliferative GN mit diffuser Halbmondbildung auf. Bei keinem Patienten bestand eine nekrotisierende GN. 4 unserer Patienten waren weiblichen und 5 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 33 Jahre, wobei kein Patient jünger als 22 und keiner älter als 50 Jahre war.

Als frühere Erkrankung gab 1 Patientin eine 5 Jahre zurückliegende Luesinfektion an. Bei einer anderen Patientin sei vor 14 Jahren eine Nierenerkrankung mit Nierenschmerzen, milchig getrübtem Urin und hohem Blutdruck aufgetreten. Bei 1 männlichen Patienten bestand seit 2 Jahren ein Lupus erythematodes und in 1 Fall war seit 8 Jahren eine arterielle Hypertonie bekannt. 1 Patient litt seit 1 Jahr an rheumatischen Beschwerden der Beine und des Hüftgelenks. Bei ihm bestand außerdem eine Penicillinallergie. Er wurde 4 Wochen vor der Klinikaufnahme tonsillektomiert, nachdem 2 Monate vorher eine eitrige Mandelentzündung aufgetreten war. Bei den anderen Patienten sind keine Vor- oder Begleiterkrankungen bekannt.

Bei 3 Patienten, deren Erkrankung später mit Hilfe der Immunhistologie als Goodpasture-Syndrom diagnostiziert wurde, waren die ersten Symptome das Auftreten von Husten

und Dyspnoe. In 2 Fällen bestand eine Hämoptoe, die aus völligem Wohlbefinden heraus auftrat. Bei 1 Patienten traten gleichzeitig mit dem Beginn des Hustens Beinödeme auf, bei den beiden anderen zeigte sich eine Nierensymptomatik mit Erythrozyturie und Proteinurie erst 1 bzw. 6 Monate später. Bei den anderen Patienten begann die Erkrankung mit folgenden Symptomen:

Erythrozyturie (1 mal Makroerythrozyturie),	
Ödeme	2 Pat.
Erythrozyturie, Proteinurie, Ödeme, art.	
Hypertonie	2 Pat.
Erythrozyturie, Proteinurie, Ödeme	1 Pat.
Erythrozyturie, Proteinurie, art. Hypertonie	1 Pat.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Klinikaufnahme betrug im Durchschnitt weniger als 1 Jahr, davon bei 4 Patienten weniger als 1 Monat.

Klinische und histologische Untersuchung fanden nur bei 3 Patienten zur gleichen Zeit statt, da die histologische Diagnose in 5 Fällen erst bei der Autopsie und in 1 Fall bei einer im Verlauf der Erkrankung vorgenommenen Nephrektomie gestellt wurde.

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme wiesen alle Patienten eine Erythrozyturie (8 mal Mikro-, 1 mal Makrohämaturie) und eine Proteinurie auf. In 1 Fall war die Eiweißausscheidung geringer als 1 g/l. Alle anderen Patienten zeigten eine deutliche Proteinurie von mehr als 2 g/l und in 3 Fällen hatte sich ein voll ausgeprägtes nephrotisches Syndrom entwickelt. Der Blutdruck war bei 8 Patienten erhöht und bei 7 von ihnen waren Augenhintergrundveränderungen nachweisbar (s. Tab. 20 u. 21). Eine Anämie bestand bei 7 Patienten, die in 6 Fällen mit Hb-Werten zwischen 6,2 und 8,7 g% deutlich ausgeprägt war. Das bei 7 Patienten untersuchte Serumkreatinin war in allen Fällen erhöht. 3 Patienten wiesen einen Kreatininspiegel über 10 mg% auf, 2 Patienten zwischen 7 und 10 mg%, und 2 mal lag das Serumkreatinin zwischen

2 und 3 mg%. In 2 Fällen wurde der Rest-N bestimmt und war 1 mal erhöht. Die Nierenfunktionsuntersuchung bei der Patientin mit normalem Rest-N ergab eine Inulin-Clearance von 77 ml/min. Die bei weiteren 5 Patienten bestimmte glomeruläre Filtrationsrate war in allen Fällen mit Werten unter 40 ml/min. deutlich erniedrigt.

Tabelle 19

Klinische Befunde bei mesangioproliferativer GN mit diffusen Halbmonden zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme

Befunde n = 9	Ergebnisse	
	absolut	%
Frauen	4	44 %
Männer	5	56 %
Mikrohämaturie	8	89 %
Makrohämaturie	1	11 %
Proteinurie	9	100 %
Protein- und Hämaturie	9	100 %
Nephrotisches Syndrom	3	33 %
Hypertonie	8	89 %
BSG - Beschleunigung	9	100 %
Anämie	7	78 %
Nierenfunktionseinschränkung	6/6	100 %
Niereninsuffizienz	8	89 %

Eine immunhistologische Beurteilung wurde in 4 Fällen vorgenommen. Sie ergab 3 mal eine positive Fluoreszenz auf IgG und C₃ in linearer Anordnung entlang den Kapillarschlingen und 1 mal Ablagerungen von IgG, IgA, IgM und Fibrinogen in granulärem Muster entlang den Kapillaren und im Mesangium. Alle 3 Patienten mit linearer

Fluoreszenz zeigten röntgenologisch streifig-fleckige Verdichtungen in der Lunge und wurden als Goodpasture-Syndrom diagnostiziert.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug bei unseren 9 Patienten 6 Monate, davon bei 6 Patienten 1 Monat oder weniger.

Außer dem Patienten mit Lupus erythematoses, der Steroide erhielt, wurde bei keinem Patienten eine Therapie mit Zytostatika, Immunsuppressiva oder Antikoagulantien vorgenommen.

Während bei der Klinikaufnahme nur 1 Patient oligurisch war, sank in den darauffolgenden Tagen bei weiteren 3 Patienten die tägliche Urinmenge unter 500 ml und alle 4 wurden innerhalb weiterer 1 - 2 Wochen anurisch.

Im Beobachtungszeitraum erreichten alle Patienten die terminale Niereninsuffizienz. In 8 Fällen wurde eine chronische Hämodialyse durchgeführt, und 1 Patientin starb im Coma uraemicum.

Im Zeitraum von der Klinikaufnahme bis zur Dialyse nahm bei allen Patienten die hypochrome Anämie weiterhin zu oder trat neu auf. Betrug der durchschnittliche Hämoglobinspiegel bei der Aufnahme 8,9 g%, so war er bei der letzten Untersuchung (bei 8 Patienten verfügbar) auf durchschnittlich 6,4 g% abgefallen (Weitere Laborbefunde s. Tab. 20 u. 21).

Im weiteren Verlauf starben 4 der dialysierten Patienten, alle innerhalb von 2 Monaten nach Dialysebeginn.

1 Patient wurde erfolgreich transplantiert und 1 Patientin wurde wegen einer medikamentös nicht beherrschbaren arteriellen Hypertonie nephrektomiert. Ebenso wurden 2 Patienten mit Goodpasture-Syndrom nephrektomiert und reagierten mit einem raschen Rückgang der röntgenologisch festgestellten Lungenveränderungen. Sie werden seit 4 bzw. 10 Monaten chronisch hämodialysiert.

Tabelle 20

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit rapid progressiver GN

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie	Zeitpunkt der Untersuchung	Therapie A= Amuno I= Imurek C=Cortison	Inulin- Kreatinin Clearance ml/min.	Kreatinin mg/l	Hb g %	Cholesterin mg %	Gesamt- eiweiß g %	Albumin g %	Proteinurie g/l	Hämaturie	RR erhöht bzw. be- handelt/ Fundus
55 w	54 Monate	Sept. 72 März 73 Okt. 73	- - -	31,0 - -	2,8 12,6 Dialyse	12,0 8,6 6,9	900 525 -	4,00 5,15 5,40	1,64 2,16 3,24	6,0 2,0 -	5-15 5-15 -	ja II-III ja IV ja
56 m	12 Monate	Juni 74 Juni 74	- -	7,0 -	11,0 Dialyse	6,9 -	- -	5,40 -	3,51 -	3,0 -	5-15 -	ja I-II -
57 m	1 Monat	März 76 April 76	- -	7,1 -	7,5 Dialyse	6,2 4,8	270 -	5,70 5,90	2,62 2,76	0,7 ++	15-50 >50	ja I ja
58 w	1 Monat	April 76 April 76	- -	- -	8,9 Dialyse	6,7 5,6	235 -	5,55 -	2,72 -	10,0 -	15-50 -	ja II-III -
59 w	1 Monat	Juni 65 Nov. 65	- -	1,6 -	R-N 112 R-N 232	7,1 6,4	287 -	6,40 5,60	4,12 2,98	2,0 +	5-15 1-4	ja III ja
60 w	23 Monate	Nov. 64 Mai 65 Juni 66 März 67 April 67	- - - - -	77,0 27,0 22,0 - -	R-N 25,2 R-N 30,8 - " 173,6 Dialyse	12,8 12,1 12,9 7,3 -	936 - - - -	3,70 3,70 4,80 5,10 -	0,93 0,53 0,99 2,15 -	3,6 + + + -	1-4 1-4 1-4 1-4 -	ja ja ja ja IV ja

Tabelle 21

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Goodpasture-Syndrom

Pat.-Nr. Geschlecht	Zeitraum von Krank- heitsbeginn bis Biopsie	Zeitpunkt der Untersuchung	Therapie A= Amuno I= Imurek C=Cortison	Inulin- Kreatinin Clearance ml/min.	Kreatinin mg/%	Hb g %	Cholesterin mg %	Gesamt- eiweiß g %	Albumin g %	Proteinurie g/l	Hämaturie	RR erhöht bzw. be- handelt/ Fundus
61 m	4 Monate	Okt. 76 Okt. 76	- -	- -	11,0 Dialyse	8,5 6,4	345 -	4,65 -	2,09 -	6,0 8,0	>50 >50	nein nein
62 m	1 Monat	Sept. 75 Okt. 75	C C	37 -	2,4 Dialyse	8,7 6,4	270 -	3,95 4,35	1,78 2,92	10,0 18,0	15-50 15-50	ja I ja
63 m	7 Monate	Juli 77 Juli 77	- -	- -	11,8 Dialyse	11,5 7,2	280 -	5,80 -	2,72 -	2,5 -	Makro -	ja I -

c) Diskussion

Wie bei allen anderen chronischen Glomerulonephritiden, außer der membranoproliferativen GN, erkranken auch bei der rapid progressiven GN häufiger Männer als Frauen (98, 109, 127). Das Goodpasture-Syndrom, welches typischerweise bei jungen Männern auftritt (53, 118, 126), sahen wir bei 3 männlichen Patienten im Alter von 22, 23 und 47 Jahren. Das Durchschnittsalter der anderen Patienten betrug 34 Jahre (min. 22 Jahre, max. 49 Jahre). Ein ähnlicher Altersdurchschnitt wird auch von anderen Untersuchern angegeben (98, 109, 127). Dagegen waren von Striker's (133) 63 Patienten 33 älter als 40 Jahre. Ebenso sahen Cameron und Ogg (31) eine RPGN am häufigsten in der Gruppe der 50 - 60-jährigen, ein Alter, das, wie sie betonen, höher ist als bei irgendeiner anderen Form von glomerulärer Erkrankung.

Wir konnten eine RPGN in 3 Fällen bei einem Goodpasture-Syndrom und zusätzlich bei 1 Patienten mit Lupus erythematodes beobachten. Neben diesen Erkrankungen werden in der Literatur noch weitere mit RPGN einhergehende Krankheiten genannt, wie akute Poststreptokokken-GN, Polyarteriitis nodosa, Hypersensitivitäts-Angiitis, Purpura-Schönlein-Henoch, Wegenersche Granulomatose (5, 116), ferner bei subakuter bakterieller Endokarditis (36, 99).

Bei 2 unserer 3 Patienten mit Goodpasture-Syndrom fiel die Erkrankung durch eine Hämoptoe auf, die der Nierensymptomatik in einem Fall 1 Monat vorausging. Der dritte Patient wies zu keiner Zeit Bluthusten auf, obwohl auch bei ihm ausgedehnte röntgenologische Lungenveränderungen bestanden, die schon 6 Monate vor Entdeckung einer Erythrozyturie und Proteinurie zu Dyspnoe und Husten ohne Auswurf geführt hatten. Das Vorangehen der Lungen- gegenüber der Nierensymptomatik wird beim Goodpasture-Syndrom

in der Mehrzahl der Fälle beobachtet, aber auch nicht selten tritt die Hämoptoe erst im späteren Krankheitsverlauf auf (118, 126).

Die Ätiologie des Goodpasture-Syndroms ist weitgehend unbekannt. Es wird von einigen Autoren (8, 85, 116, 118) eine Exposition mit flüchtigen Kohlenwasserstoffen vor Auftreten des Syndroms hervorgehoben. Dabei sollen diese Dämpfe die Lungenbasalmembran so schädigen, daß Autoantikörper auftreten, die auch gegen die Basalmembranen der Nieren gerichtet sind. Bei unseren Patienten konnten wir allerdings in keinem Fall anamnestisch eine längere Exposition mit flüchtigen Kohlenwasserstoffen feststellen.

Die Immunhistologie ist bei der Diagnose eines Goodpasture-Syndroms unentbehrlich, da nur durch sie das Vorliegen einer Antibasalmembrannephritis festgestellt werden kann. Ein Beispiel aus unserer Klinik unterstreicht ihre diagnostische Bedeutung:

Bei Patient H.K. (Nr. 57 in Tab. 20) trat mit Beginn der Dialyse blutiges Sputum auf. 2 Wochen später starb der Patient mit hämorrhagischem Lungenödem an seiner respiratorischen Insuffizienz. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab das Vorliegen einer mesangioproliferativen GN mit diffusen Halbmonden. Diese Befunde ließen von klinischer und pathologischer Seite an ein Goodpasture-Syndrom denken, was durch die Immunhistologie widerlegt wurde, die eine Immunkomplexnephritis mit granulären Ablagerungen aufdeckte.

Hinsichtlich der Nierenfunktion ist die Prognose des Goodpasture-Syndroms außerordentlich ungünstig (18, 45). Unsere 3 Patienten wurden alle innerhalb eines Monats nach Klinikaufnahme terminal niereninsuffizient. Über Ergebnisse medikamentöser Therapie beim Goodpasture-Syndrom kann wegen viel zu kleiner Fallzahlen und unterschiedlicher Therapieformen einzelner Untersucher kaum eine Aussage gemacht werden. Wesentlich scheint

bei dieser Erkrankung die rechtzeitig vorgenommene bilaterale Nephrektomie zu sein, da nach diesem Eingriff, wie auch von uns beobachtet, in fast allen Fällen eine Hämoptoe nicht mehr auftritt (95, 110, 130). Das Sistieren der Lungenblutungen geht allerdings nicht mit einem sofortigen Abfall der Rate an zirkulierenden Antikörpern einher (128), die meist erst im späteren Verlauf der Erkrankung spontan verschwinden (53). Erst dann kann eine Nierentransplantation mit Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden (110).

Als typischer Befund der rapid progressiven GN wird von vielen Autoren die Oligo-Anurie beschrieben (25, 127, 133). Wir konnten eine Oligurie mit nachfolgender Anurie innerhalb eines Monats nach Klinikaufnahme bei 4 von 9 Patienten beobachten. Cameron (25) sah eine Oligurie bei 16 von 21 Patienten und Habib (58) bei 26 von 27 Patienten. Daß eine RPGN häufig auch ohne Oligurie auftreten kann, zeigen die Befunde von Mathew und Kincaid-Smith (98), die nur bei 6 von 33 Patienten zu Beginn der Erkrankung eine Oligurie sahen.

Bemerkenswert ist, daß bei unseren Patienten neben der in allen Fällen vorhandenen Hämaturie und Proteinurie 8 mal bei der Klinikaufnahme schon eine arterielle Hypertonie bestand. Ein ähnlich häufiges Auftreten von erhöhtem Blutdruck bei RPGN berichten auch Mathew und Kincaid-Smith (98) und Habib (58). Dagegen diagnostizierten Striker et al. (133) bei 63 Patienten nur 14 mal eine arterielle Hypertonie und Hamburger et al. (67) erwähnen, daß der Blutdruck bei dieser Erkrankung nahezu immer normal oder selten leicht erhöht sei.

Die rapid progressive GN hat unter allen Glomerulonephritiden die schlechteste Prognose. Von unseren 9 Patienten wurden alle nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 17,3 Monaten (min. 2 Monate, max. 67 Monate) terminal niereninsuffizient. 5 Patienten sind gestorben,

3 leben mit chronischer Hämodialyse, und 1 Patient wurde erfolgreich transplantiert.

Auch in der Literatur wird die Prognose einmütig als besonders ungünstig beschrieben (16, 31, 58, 67, 88, 116, 118). Eine Ausnahme bilden allerdings die Glomerulonephritiden mit diffuser Halbmondbildung, bei denen ätiologisch eine Streptokokkeninfektion vorliegt und die elektronenmikroskopisch oder im Semidünnschnitt "Humps" an der Außenseite der Basalmembran aufweisen. Klinisch ist diese seltene Form der akuten GN durch einen erhöhten Antistreptolysintiter und erniedrigtes Komplement C₃ von den anderen rapid progressiven Glomerulonephritiden abgrenzbar. Bei dieser GN mit diffuser Halbmondbildung kann es zu spontaner Besserung der histologischen und klinischen Befunde kommen (119).

Schreiner et al. (127) teilten ihre 47 Patienten mit oligurischer GN in eine Gruppe A (Poststreptokokken-GN) und eine Gruppe B (keine Poststreptokokken-GN) auf. Es ergab sich in Gruppe A eine Überlebensrate von 66 % und in Gruppe B von 10 %. In einer von ihnen vorgenommenen Literaturzusammenstellung von 130 Patienten fanden sich mit Überlebensraten von 66 % bei Gruppe A und 8,8 % bei Gruppe B nahezu identische Ergebnisse.

Die prognostischen Angaben verschiedener Autoren sind oft nur schwer zu vergleichen, da einige die mesangio-proliferative GN mit fokalen Halbmonden nicht von der mit diffusen Halbmonden abgrenzen, und häufig nicht das Ausmaß der Halbmondbildung in den Glomeruli angegeben wird. Wie wichtig das Ausmaß der extrakapillären Proliferation ist, zeigen die Ergebnisse von Habib (58). Unter ihren insgesamt 73 Fällen von GN mit endo- und extrakapillärer Proliferation waren 46 Patienten an Typ I oder II erkrankt. Von ihnen wurde 1 chronisch niereninsuffizient und 3 starben. Dagegen starben 90,5 % der an

Typ III (entspricht 80 - 100 % Halbmonde) erkrankten Patienten und 9,5 % wurden chronisch niereninsuffizient.

In dieselbe Richtung weist die Untersuchung von Cameron (32), der Patienten nach Befall der Glomeruli mit Halbmonden in 5 Gruppen einteilte und den prozentualen Anteil derjenigen angab, die 6 Monate nach Beginn ihre Nierenfunktion erhalten oder wiedererlangt hatten:

Bei 100 % Glomerulusbefall waren alle Pat. terminal niereninsuffizient			
"	90-99 % "	"	69 % terminal niereninsuffizient
"	80-89 % "	"	35 % " niereninsuffizient
"	70-79 % "	"	50 % " niereninsuffizient
"	60-69 % "	"	11 % " niereninsuffizient.

Zur Prognose geben Bacani et al. (5) an, daß alle 3 Patienten, deren Biopsie in durchschnittlich 80 % der Glomeruli Halbmonde aufwies, innerhalb von 5 - 27 Wochen starben. Cameron (25) beschrieb 21 Patienten mit epithelialen Halbmonden in 70 - 80 % der Glomeruli, von denen nur 7 länger als 3 Monate überlebten. Mathew und Kincaid-Smith (98) sahen 33 Patienten mit einer GN, die in über 50 % der Glomeruli proliferative Veränderungen aufwies und durch Fibrin und Halbmondbildung charakterisiert war. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 8,9 Monaten waren 13 Patienten gestorben und 11 wurden entweder chronisch dialysiert oder waren transplantiert worden. Von Reichel's (118) 21 Patienten mit diffuser Halbmondbildung in den Glomeruli wurden 90 % terminal niereninsuffizient oder starben. 60 % starben innerhalb des ersten halben Jahres. Striker et al. (133) beobachteten 63 Patienten mit akutem Nierenversagen und einer GN, die durch glomeruläre Epithel

zellhyperplasie gekennzeichnet war. Von diesen Patienten starben 24 und 20 wurden chronisch dialysiert.

Bei dieser außerordentlich ungünstigen Prognose stellt sich die Frage nach einer möglichen Therapie. Nachdem eine Behandlung mit Immunsuppressiva und/oder Steroiden meist wenig Erfolg gezeigt hatte (5, 59, 116), wurde in den letzten Jahren von mehreren Autoren eine Kombinationstherapie mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, Immunsuppressiva/Zytostatika und Steroiden versucht (4, 19, 98).

Cameron (32) behandelte insgesamt 26 Patienten mit Heparin gefolgt von Warfarin, Prednisolon, Azathioprin oder Cyclophosphamid und Dipyridamol. Bei 6 anurischen Patienten konnte keine Wirkung beobachtet werden. Von den verbleibenden 20 Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von mindestens 3 ml/min, zeigten 17 unter dieser Therapie eine Verbesserung der Nierenfunktion, die in 5 Fällen mit einer glomerulären Filtrationsrate von 90 ml/min und mehr bis in den Normbereich anstieg. Weitere einzelne Therapieerfolge sind auch von anderen Autoren beschrieben worden (4, 98).

Wichtig scheint bei Therapieversuchen der RPGN die frühzeitige Diagnose mit schnellem Behandlungsbeginn zu sein, ehe Oligo-Anurie bzw. stark erhöhtes Serumkreatinin einen Therapieerfolg unwahrscheinlich machen (19, 98).

Wegen der bei diesen Medikamenten bestehenden Gefahr schwerer und sogar tödlicher Komplikationen kann alternativ überlegt werden, auf eine medikamentöse Therapie zu verzichten, da durch Langzeitdialyse und Nierentransplantation noch andere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (134).

V. Klinische Befunde, Verlauf und Prognose bei verschiedenen GN-Formen

Ein Vergleich der verschiedenen morphologischen Gruppen der chronischen Glomerulonephritis hinsichtlich ihrer klinischen Befunde zeigt, daß bei den einzelnen Formen unterschiedliche Häufigkeiten der verschiedenen Befunde auftreten (s. Tab. 22).

Wir fanden eine Proteinurie bei allen Patienten, außer denen mit mesangioproliferativer GN und minimal proliferierender GN ohne n.S., die nur in 68 % bzw. 64 % der Fälle eine Eiweißausscheidung im Urin aufwiesen. Damit können wir die Aussage von Hamburger et al. (67), jeder Patient mit chronischer GN habe eine Proteinurie, nicht bestätigen.

Alle anderen klinischen Befunde, wie Nierenfunktionseinschränkung, Erythrozyturie, Anämie, arterielle Hypertonie und BSG-Beschleunigung, traten bei jeder Glomerulonephritisform auf, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit. In den Gruppen mit schlechterer Prognose, wie mesangioproliferative GN mit Narbenbildung, membranoproliferative GN und rapid progressive GN, traten die einzelnen klinischen Befunde prozentual häufiger auf. Daraus läßt sich folgern, daß im Einzelfall die Kombination mehrerer pathologischer Befunde für das Vorliegen einer ungünstigeren Form der chronischen GN spricht. Trotzdem ist bei einem einzelnen Patienten aus klinischen Daten die Diagnose einer bestimmten GN-Form nicht zu stellen. Dies ist erst durch die histologische, immunhistologische und eventuell zusätzliche elektronenoptische Untersuchung eines Nierenbiopsiezylinders möglich.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer GN taucht u.a. die Frage nach der Prognose auf. Diese ist erst nach der Durchführung einer Nierenbiopsie und Einordnung in eine der verschiedenen GN-Gruppen möglich. Unsere eigenen

Tabelle 22

Häufigkeit des Auftretens verschiedener klinischer Befunde bei den einzelnen GN-Formen

Befunde	Mesangio- prol. GN n=31	Mesangio- prol. GN mit Narben n=9	MPI-GN ohne n.S. n=14	PSGN	pmGN	MPGN	RPGN
Hämaturie	74%	78%	86%	66%	56%	88%	100%
Proteinurie	68%	100%	64%	100%	100%	100%	100%
Hämaturie und Proteinurie	48%	78%	50%	66%	56%	88%	100%
Nephrot. Syndrom	13%	22%	0%	33%	89%	50%	33%
ESG-Beschleunigung	77%	100%	50%	100%	89%	75%	100%
Anämie	35%	56%	21%	17%	11%	50%	33%
Art. Hypertonie	32%	44%	21%	0%	33%	75%	89%
Nierenfunktions- einschränkung	55%	88%	29%	50%	43%	71%	100%
Niereninsuffizienz	19%	44%	0%	0%	0%	38%	89%

PSGN = Fokal sklerosierende GN

MPGN = Membranproliferative GN

pmGN = Perimembranöse GN

RPGN = Rapid progressive GN

MPI-GN ohne n.S. = Minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrot. Syndrom

Befunde ergeben unter Berücksichtigung der Angaben von Bohle und Fischbach (15), Cameron (25), Fischbach (44), Habib und Kleinknecht (59), Reichel et al. (118) und Weingard u. Sarre (141) folgende Reihenfolge der einzelnen Glomerulonephritisformen hinsichtlich ihrer Prognose:

1. MPI-GN ohne n.S., MPI-GN mit n.S. und mesangioproliferative GN haben in leicht abnehmender Häufigkeit eine gute Prognose. Der Entzündungsprozeß schwelt häufig über Jahre und Jahrzehnte weiter, ohne zur Niereninsuffizienz zu führen. Heilungen sind häufig, das Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz ist äußerst selten.
2. Perimembranöse und fokal sklerosierende GN haben eine schlechtere Prognose und können in längeren, im Einzelfall nicht absehbaren, Zeiträumen zur terminalen Niereninsuffizienz führen.
3. Die membranoproliferative GN hat im Erwachsenenalter eine ungünstige Prognose und führt meist innerhalb mehrerer Jahre zur terminalen Niereninsuffizienz. Gleiches gilt wahrscheinlich auch für die mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden, über die allerdings noch nicht ausreichend viele Beobachtungen vorliegen, um eine sichere Aussage machen zu können.
4. Die schlechteste Prognose hat die rapid progressive GN, die in der Regel innerhalb von Wochen bis Monaten zur terminalen Niereninsuffizienz führt.

VI. Zusammenfassung

Es werden die klinischen Befunde von 94 Patienten mit histologisch und z.T. immunhistologisch gesicherter chronischer GN untersucht und aufgrund der Morphologie eine Einteilung in Untergruppen nach der Nomenklatur von Bohle (16) vorgenommen. Im weiteren werden die Krankheitsbilder der einzelnen GN-Formen diesen Befunden zugeordnet. Die Befunde werden mit Angaben aus der Literatur verglichen und diskutiert. Bei den verschiedenen GN-Formen wird folgendes festgestellt:

Die mesangioproliferative GN (31 Pat.) ist im Erwachsenenalter die bei weitem häufigste chronische GN-Form. In der Mehrzahl der Fälle ist der Beginn primär chronisch, seltener entwickelt sich die mesangioproliferative GN aus einer endokapillären (akuten) GN. Andere Vor- und Begleiterkrankungen sind Lupus erythematoses, Purpura-Schönlein-Henoch, Alport-Syndrom und Schwangerschaftsnephropathie. Weiterhin läßt sich in der Gruppe der mesangioproliferativen GN die nur immunhistologisch zu diagnostizierende IgA-Nephritis abgrenzen.

Pathognomonische klinische Befunde bestehen bei der mesangioproliferativen GN nicht. Es können Protein- und Hämaturie sowohl in Kombination als auch isoliert gefunden werden, seltener treten nephrotisches Syndrom und arterielle Hypertonie auf. Die Prognose der mesangioproliferativen GN ist meist günstig, da die morphologischen Veränderungen langsam weiterschwelen oder über die Entwicklung einer minimal proliferierenden interkapillären GN ohne n.S. ausheilen.

Nur in den Fällen, in denen sich eine mesangioproliferative GN mit fokalen Narben (9 Pat.) ausbildet, ist die Prognose ungünstiger. Bei dieser Form findet sich ein häufiges Auftreten von arterieller Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung sowie Niereninsuffizienz.

Die mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden (4 Pat.) tritt bei Erwachsenen relativ selten auf und hat eine deutlich schlechtere Prognose als die mesangioproliferative GN.

Die minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom (14 Pat.) tritt klinisch in drei Formen auf:

1. mit isolierter Hämaturie, 2. mit isolierter Proteinurie, 3. mit Protein- und Hämaturie. Selten werden zusätzliche Symptome wie arterielle Hypertonie, Anämie und Nierenfunktionseinschränkung gefunden. Der Krankheitsverlauf ist meist gutartig, Heilungen kommen häufiger vor.

Die minimal proliferierende interkapilläre GN mit nephrotischem Syndrom (4 Pat.) kann in jedem Lebensalter auftreten, ist jedoch im Kindesalter besonders häufig. Das nephrotische Syndrom wird meist von einer Mikrohämaturie begleitet, weitere Befunde wie arterielle Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung sind selten. Die Prognose ist dementsprechend gut. Eine nicht ganz seltene Komplikation ist ein passageres Nierenversagen; ferner fällt das auch in der Literatur berichtete Zusammentreffen von Lymphogranulomatose und MPI-GN mit n.S. auf.

Die fokal sklerosierende GN (6 Pat.) wird im Gegensatz zur MPI-GN mit n.S. mit zunehmendem Alter häufiger. Sie beginnt meist mit dem plötzlichen Auftreten von Ödemen. Typische klinische Befunde sind große Proteinurie oder nephrotisches Syndrom, die meist von einer Mikrohämaturie begleitet werden. Recht häufig entwickeln sich im Verlauf arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz. Die Prognose ist für den Einzelfall nicht voraussagbar, da sehr unterschiedliche Verlaufsformen vorkommen können. In nicht wenigen Fällen kann die Erkrankung zur terminalen Niereninsuffizienz fortschreiten.

Bei der Mehrzahl unserer Patienten mit perimembranöser GN (9 Pat.) ist ein Zusammenhang mit der Einnahme von D-Penicillamin wahrscheinlich. Bemerkenswert ist bei den Fällen mit idiopathischer pmGN das im Vergleich zu anderen chronischen Glomerulonephritiden hohe Manifestationsalter. Unter den klinischen Symptomen ist ein nephrotisches Syndrom deutlichen Ausmaßes der wesentliche Befund. Zusätzlich wird in ungefähr der Hälfte der Fälle eine Mikrohämaturie beobachtet, seltener sind arterielle Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung. Der Verlauf ist bei den mit D-Pa behandelten Patienten bislang günstig.

Die membranproliferative GN (8 Pat.) beginnt meist im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter. Eine Literaturzusammenstellung ergibt, daß bei dieser GN-Form als einziger unter den chronischen Glomerulonephritiden Frauen häufiger als Männer erkranken. Klinische Befunde sind große Proteinurie oder nephrotisches Syndrom, meist von einer Mikrohämaturie begleitet. Häufig finden sich zusätzlich arterielle Hypertonie, Anämie und Niereninsuffizienz. Diagnostisch bedeutsam ist bei der hypokomplementämischen Form der über längere Zeit erniedrigte Komplementfaktor C_3 . Die Prognose ist im Erwachsenenalter ungünstig; in der Mehrzahl der Fälle führt die Erkrankung innerhalb einiger Jahre zur terminalen Niereninsuffizienz.

Klinisch auffallend ist bei Patienten mit rapid progressiver GN (9 Pat.) die Schwere und Vielzahl der einzelnen Symptome wie BSG-Beschleunigung, Hämaturie, Proteinurie, arterielle Hypertonie und Anämie, sowie die sich rasch verschlechternde Nierenfunktion. Ein weiteres Symptom ist die sich bei einer Reihe von Patienten schnell entwickelnde Oligo-Anurie. Die Prognose der RPGN ist außerordentlich ungünstig; in der Regel führt der Krankheits-

verlauf innerhalb von Wochen bis Monaten zur terminalen Niereninsuffizienz.

Das nur mit Hilfe der Immunhistologie zu diagnostizierende Goodpasture-Syndrom hat eine ebenso schlechte Prognose. Bei dieser Erkrankung hat die möglichst baldige Diagnose therapeutische Konsequenzen. Bei 2 Patienten sahen wir nach bilateraler Nephrektomie und Dauerdialyse einen raschen Rückgang der lebensbedrohlichen Lungenveränderungen.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ACKER, K.J. van, J. van den BRANDE, H. VINCKE:
Membranous-proliferative glomerulonephritis.
Helv. Paediatr. Acta 25, 204-218, 1970.
2. ALTROGGE, G., K. HOFMANN, F. HUTH, B. GRABENSEE,
W.D. SCHOPPE: D-Penicillamin und Glomerulo-
nephritis.
Med. Welt 27, 2282-2283, 1976.
3. ANTOINE, B., C. FAYE: The clinical course associated with
dense deposits in the kidney basement membranes.
Kidney Int. 1, 420-427, 1972.
4. ARIEFF, A.I., W.F. PINGGERA: Rapidly progressive
glomerulonephritis treated with anticoagulants.
Arch. Intern. Med. 129, 77-84, 1972.
5. BACANI, R.A., F. VELASQUEZ, A. KANTER, C.L. PIRANI,
V.E. POLLAK: Rapidly progressive (nonstrepto-
coccal) glomerulonephritis.
Ann. Intern. Med. 69, 463-485, 1968.
6. BARIÉTY, J., P. DRUET, P.H. LOIVAT, G. LAGRUE: Les
glomérulonéphrites pariétoprolifératives.
Patol. Biol. 19, 259-283, 1971.
7. BECKER, C.G., E.L. BECKER, J.F. MAHER, G.E. SCHREINER:
Nephrotic syndrome after contact with mercury.
A report of five cases, 3 after the use of
ammoniated mercury ointment.
Arch. Intern. Med. 110, 178-186, 1962.
8. BEIRNE, G.J., J.T. BRENNAN: Glomerulonephritis associated
with hydrocarbon solvents.
Arch. Environ. Health 25, 365-369, 1972.
9. BERGER, J.: IgA glomerular deposits in renal disease.
Transplant. Proc. 1, 939-944, 1969.
10. BLÄKER, F., H.H. HELLWEGE, B. HENNINGSSEN, J. MAINTZ:
Immunologische Aspekte glomerulärer Nierener-
krankungen unter besonderer Berücksichtigung
immunhistologischer Befunde.
Urologe A 11, 1-7, 1972.
11. BOHLE, A., H. WEHNER: Beitrag der Nierenbiopsie zur
Diagnose akuter und chronischer glomerulärer Er-
krankungen.
Ärztl. Fortbild. 16, 188-195, 1968.

12. BOHLE, A., E. BUCHBORN, H.H. EDEL, E. RENNER, H. WEHNER:
Zur pathologischen Anatomie und Klinik der
Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten
Glomerulonephritiden.
Klin. Wochenschr. 47, 733-742, 1969.
13. BOHLE, A.: Die Pathomorphologie der transplantierten
Niere.
Klin. Wochenschr. 50, 636-647, 1972.
14. BOHLE, A., H.V. GÄRTNER, H. FISCHBACH, K.D. BOCK, H.H.
EDEL, U. FROTSCHER, R. KLUTHE, W. MÖNNINGHOFF,
F. SCHELER: The morphological and clinical
features of membranoproliferative glomerulo-
nephritis in adults.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 363, 213-224, 1974.
15. BOHLE, A., H. FISCHBACH: Klassifikation und Prognose
der Glomerulonephritis, in: Aktuelle Diagnostik
von Nierenerkrankungen. 6. Freiburger Tagung über
Nephrologie 1974, hrsg. von R. Kluthe und D.
Oechslen, Stuttgart, Thieme 1974.
16. BOHLE, A., N. EICHENSEHER, H. FISCHBACH, G.H. NEILD, H.
WEHNER, H.H. EDEL, H. LOSSE, E. RENNER, W. REICHEI,
G. SCHÜTTERLE: The different forms of glomerulo-
nephritis. Morphological and clinical aspects,
analyzed in 2500 patients.
Klin. Wochenschr. 54, 59-73, 1976.
17. BOHLE, A.: Zur Morphologie, Klinik und Prognose der ver-
schiedenen Glomerulonephritisformen.
Klinikerzt 5, 822-836, 1976.
18. BOHLE, A.: Pathologische Anatomie der Glomerulo-
nephritiden, in: Nierenkrankheiten: Physiologie,
Pathophysiologie Untersuchungsmethoden, Klinik
und Therapie, hrsg. von H. Sarre, 4. Aufl.,
Stuttgart, Thieme 1976.
19. BROWN, C.B., D. TURNER, C.S. OGG, D. WILSON, J.S.
CAMERON, C. CHANTLER, D. GILL: Combined immuno-
suppression and anticoagulation in rapidly
progressive glomerulonephritis.
Lancet II, 1166- 1172, 1974.
20. BURKHOLDER, F.M., W.D. BRADFORD: Proliferative glomerulo-
nephritis in children. A correlation of varied
clinical and pathologic patterns utilizing light,
immunofluorescence, and electron microscopy.
Am. J. Pathol. 56, 423- 446, 1969.
21. BURKHOLDER, F.M., A. MARCHAND, R.P. KRUEGER: Mixed
membranous and proliferative glomerulonephritis.
A correlative light, immunofluorescence, and
electron microscopic study.
Lab. Invest. 23, 459-479, 1970.

22. BURKHOLDER, P.M., L.R. HYMAN, and R.P. KRUEGER:
Characterization of mixed membranous and proliferative glomerulonephritis: Recognition of three varieties. In: Glomerulonephritis: morphology natural history, and treatment, hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1 New York etc., John Wiley and Sons 1973.
23. BURKLE, P.A., H.E. FRANZ, K. FEDERLIN: Immunohistology and prognosis in patients with IgA nephritis. In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment, hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme-Verlag 1976.
24. CAMERON, J.S., E.F. GLASGOW, C.S. OGG, R.H.R. WHITE:
Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia.
Br. Med. J. 4, 7-14, 1970.
25. CAMERON, J.S.: The natural history of glomerulonephritis. In: Renal disease, hrsg. von D. Black, 3. Aufl., Oxford, Blackwell scientific publications 1972.
26. CAMERON, J.S., C.S. OGG, R.H.R. WHITE, E.F. GLASGOW: The clinical features and prognosis of patients with normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis.
Clin. Nephrol. 1, 8-13, 1973.
27. CAMERON, J.S., C.S. OGG, R.H.R. WHITE: Observations on the "minimal change" lesion: Adult onset patients and results of cyclophosphamide treatment in children. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1 New York etc., John Wiley & Sons 1973.
28. CAMERON, J.S., C.S. OGG, D.R. TURNER, R.O. WELLER: Focal glomerulosclerosis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd.1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
29. CAMERON, J.S., C.S. OGG, D.R. TURNER, R.O. WELLER: Membranous nephropathy. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
30. CAMERON, J.S., C.S. OGG, D.R. TURNER, R.O. WELLER, R.H.R. WHITE, E.F. GLASGOW, D.K. PETERS, A. MARTIN: Mesangiocapillary glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.

31. CAMERON, J.S., C.S. OGG: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc, John Wiley & Sons 1973.
32. CAMERON, J.S.: The treatment of glomerulonephritis with inhibitors of coagulation. In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. Hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme 1976.
33. CHURG, J., E. GRISHMAN, M.H. GOLDSTEIN, S.L. YUNIS, J.G. PORUSH: Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies. N. Engl. J. Med. 272, 165-174, 1965.
34. CHURG, J., R. HABIB, R.H.R. WHITE: Pathology of the nephrotic syndrome in children. Lancet I, 1299-1302, 1970.
35. CHURG, J., T. EHRENREICH: Membranous nephropathy. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
36. CHURG, J., T. MORITA, Y. SUZUKI: Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc., J. Wiley & Sons 1973.
37. COMBES, B., P. STASTNY, J. SHOREY, E.H. EIGENBRODT, A. BARRERA, A.R. HULL, N.W. CARTER: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. Lancet II, 234-237, 1971.
38. DROZ, D.: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. Contr. Nephrol., Bd 2, 150-157, Basel, Karger 1976.
39. EHRENREICH, T., J. CHURG: Pathology of membranous nephropathy. Pathol. Annu. 3, 145-186, 1968.
40. EHRENREICH, T., J.G. PORUSH, J. CHURG, L. GARFINKEL, S. GLABMAN, M.H. GOLDSTEIN, E. GRISHMAN, S.L. YUNIS: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 295, 741-746, 1976.
41. EISINGER, A.J., J.R. SHORTLAND, P.J. MOORHEAD: Renal disease in partial lipodystrophy. Q. J. Med. 41, 343-354, 1972.
42. ELLIS, A.: Natural history of Bright's disease. Clinical histological and experimental observations. Lancet I, 1-7, 1942.

43. ERWIN, D.T., J.V. DONADIO, K.E. HOLLEY: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. Mayo Clin. Proc. 48, 697-712, 1973.
44. FISCHBACH, H.: Der morphologische Verlauf der einzelnen Glomerulonephritisformen. Habilschr., Tübingen 1973.
45. FISCHBACH, H., A. BOHLE, D. MEYER, H.H. EDEL, U. FROTSCHER, R. KLUTHE, D. RENNER, K. RINSCHKE, F. SCHELER: The morphological and clinical course of the different forms of glomerulonephritis. Klin. Wochenschr. 54, 105-116, 1976.
46. FORLAND, M., B.H. SPARGO: Clinicopathological correlation in idiopathic nephrotic syndrome with membranous nephropathy. Nephron 6, 498-525, 1969.
47. FRANKLIN, W.A., R.B. JENNINGS, D.P. EARLE: Membranous glomerulonephritis: Long-term serial observations on clinical course and morphology. Kidney Int. 4, 36-56, 1973.
48. GALLE, P., N. HINGLAIS, J. CROSNIER: Recurrence of an original glomerular lesion in three renal allografts. Transplant. Proc. 3, 368-370, 1971.
49. GÄRTNER, H.V., H. FISCHBACH, H. WEHNER, A. BOHLE, H.H. EDEL, R. KLUTHE, F. SCHELER, R.M. SCHMÜLLING: Comparison of clinical and morphological features of peri- (epi-extra) membranous glomerulonephritis. Nephron 13, 288-301, 1974.
50. GERBER, M.A., F. PARONETTO: IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. Lancet I, 1097-1099, 1971.
51. GERMAN GLOMERULONEPHRITIS RESEARCH GROUP: Controlled multicenter trial on the natural history and treatment of glomerulonephritis (using indomethacin and cyclophosphamide). Preliminary results. Contr. Nephrol., Bd. 2, 180-183, Basel, Karger 1976.
52. GERMUTH, F.G., E. RODRIGUEZ: Immunopathology of the renal glomerulus. 1. Aufl., Boston, Little, Brown and Company 1973.
53. GLASSOCK, R.J.: Anti-GBM Nephritis. In: Human glomerulonephritis, Boerhaave Commissie voor voortgezet Onderwijs, Faculteit der Geneeskunde, Rijksuniversiteit-Leiden, 55-58, 1977.
54. GLUCK, M.C., G. GALLO, J. LOWENSTEIN, D.S. BALDWIN: Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features. Ann. Inter. Med. 78, 1-12, 1973.

55. GRABEN, N., K.D. BOCK: Beziehungen zwischen Nierenfunktion und Blutdruck bei verschiedenen Nierenerkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 80. Kongress, 820-823, 1974.
56. GRISHMAN, E., J. CHURG: Pathology of nephrotic syndrome with minimal or minor glomerular changes. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
57. HABIB, R., P. MICHIELSEN, E. de MONTERA, N. HINGLAIS, P. GALLE, J. HAMBURGER: Clinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. In: Ciba Foundation Symposium on renal biopsy. Hrsg. von G.E.W. Wolstenholme and M.P. Cameron, London, J. and A. Churchill LTD 1961.
58. HABIB, R.: Classification anatomique des néphropathies glomérulaires.
Päd. Fortbildungskurse 28, 3-47, Basel, Karger 1970.
59. HABIB, R., C. KLEINKNECHT: The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases.
Pathol. Annu. 6, 417-474, 1971.
60. HABIB, R.: Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
61. HABIB, R., M.C. GUBLER: Focal sclerosing glomerulonephritis. In: Siehe Literaturangabe Nr. 60.
62. HABIB, R., C. KLEINKNECHT: Idiopathic extramembranous glomerulonephritis in children. In: Siehe Literaturangabe Nr. 60.
63. HABIB, R., C. KLEINKNECHT, M.C. GUBLER, H. BEN MAIZ: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Morphology and natural history. In: Siehe Literaturangabe Nr. 60.
64. HABIB, R.: Focal glomerular sclerosis.
Kidney Intern. 4, 355-361, 1973.
65. HABIB, R., M.C. GUBLER, C. LOIRAT, H. BEN MAIZ, M. LEVY: Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis.
Kidney Int. 7, 204-215, 1975.
66. HAMBURGER, J.: Les glomérulonéphrites malignes. In: Entretiens de Bichat, Expansion scient. franc, 1, Paris 1956.

67. HAMBURGER, J., G. RICHET, J. CROSNIER, J.L. FUNCK-BRENTANO, B. ANTOINE, H. DUCROT, J. P. MERY, H. de MONTERA: Nephrologie, Bd. 1, Philadelphia, London und Toronto, WB Saunders Company 1968.
68. HAYSLETT, J.P., M. KASHGARIAN, K.G. BENSCH, B.H. SPARGO, L.R. FREEDMAN, F.H. EPSTEIN: Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. Medicine (Baltimore) 52, 93-120, 1973.
69. HEM, G.K. van der: The natural history of IgA nephropathy. In: Human glomerulonephritis. Boerhaave Commissie voor voortgezet Onderwijs, Faculteit der Geneeskunde, Rijksuniversiteit-Leiden, 75-77, 1977.
70. HERDMAN, R.C., R.J. PICKERING, A.F. MICHAEL, R.L. VERNIER, A.J. FISH, H. GEWURZ, R.A. GOOD: Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity(chronic hypocomplementemic glomerulonephritis). Medicine (Baltimore) 49, 207-226, 1970.
71. HOLLAND, N.H., N.M. BENNETT: Hypocomplementemic (membranoproliferative) glomerulonephritis. Am. J. Dis. Child. 123, 439-445, 1972.
72. HOPPER, J., P. RYAN, J.C. LEE, W. ROSENAU: Lipoid nephrosis in 31 adult patients: Renal biopsy study by light, electron, and fluorescence microscopy with experience in treatment. Medicine (Baltimore) 49, 321-341, 1970.
73. HORVATH, J.S., J.R. JOHNSON, D.G. HORVATH: Prognosis in the nephrotic syndrome. A study based on renal biopsy findings. Med. J. Aust. 2, 233-238, 1971.
74. HOYER, J.R., R.L. VERNIER, J.S. NAJARIAN, L. RAIJ, R.L. SIMMONS, A.F. MICHAEL: Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. Lancet II, 343-348, 1972.
75. HYMAN, L.R., P.M. BURKHOLDER: Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. Lab. Invest. 28, 533-544, 1973.
76. IVERSEN, P., C BRUN: Aspiration biopsy of the kidney. Am. J. Med. 11, 324-330, 1951
77. JAFFE, I.A., G. TRESER, Y. SUZUKI, T. EHRENREICH: Nephropathy induced by D-penicillamine. Ann. Intern. Med. 69, 549-556, 1968.
78. JAFFE, I.A.:The treatment of rheumatoid arthritis with D-penicillamine. Der Rheumatismus 42, 84-94, 1973.

79. JAO, W., P. LEWY, S.H. NORRIS, V.E. POLLAK, C.L. PIRANI: Lipoid nephrosis: A reassessment. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
80. KERR, D.N.S., A.R. MORLEY, P.R. ULDALL, A.M. KOELTZ, J. SIDDIQUI, D.R. APPLETON: A controlled trial of cyclophosphamide in proliferative glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. Hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme 1976.
81. KETTLER, L.-H., G. DITSCHERLEIN, W. SCHNEIDER: Zur Systematik der Glomerulonephritis unter besonderer Berücksichtigung des Biopsiematerials. Dtsch. Ges.wesen 28, 778-783, 1973.
82. KINCAID-SMITH, P., J.B. HOBBS: Glomerulonephritis. A classification based on morphology with comments on the significance of vessel lesions. Med J. Aust. 59, 1397-1403, 1972.
83. KINCAID-SMITH, P.: The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
84. KINCAID-SMITH, P.: The kidney. A clinico-pathological study. Oxford etc., 1. Aufl., Blackwell Scientific Publications 1975.
85. KLAVIS, G., W. DROMMER: Goodpasture-Syndrom und Benzineinwirkung. Arch. Toxikol. 26, 40-55, 1970.
86. LANGE, K.: What is glomerulonephritis? In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. Hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme 1976.
87. LAVER, M.C., P. Kincaid-Smith: The natural history and treatment of membranous glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
88. LAWRENCE, J.R.: Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc., John Wiley & Sons 1973.

89. LEE, J.C., H. YAMAUCHI, J. HOPPER Jr.: The association of cancer and the nephrotic syndrome.
Ann. Intern. Med. 64, 41-51, 1966.
90. LIM, V.S., R. SIBLEY, B. SPARGO: Adult lipoid nephrosis: Clinicopathological correlations.
Ann. Intern. Med. 81, 314-320, 1974.
91. LJUNGHALL, S., K.-E. FJELLSTRÖM, L. WIBBEL: Partial lipodystrophie and chronic hypocomplementemic glomerulonephritis.
Acta Med. Scand. 195, 493-497, 1974.
92. Mc COY, R.C., C.R. ABRAMOWSKY, C.C. TISHER: IgA Nephropathy.
Am. J. Pathol. 76, 123-144, 1974.
93. Mac DONALD, M.K.: Dense deposit disease: A subgroup of membranoproliferative glomerulonephritis, identified by electron microscopy. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E. L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
94. Mc GOVERN, V.J., C.S. LAUER: Focal sclerosing glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
95. MADDOCK, R.K., L.E. STEVENS, K. REEMTSMA, H.A. BLOOMER: Goodpasture's syndrome. Cessation of pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy.
Ann. Intern. Med. 67, 1258-1264, 1967.
96. MAINTZ, J., J.D. ELEMA, B. HENNINGSSEN, F. BLÄKER, P. BÜNGER: Eine Sonderform der chronischen Glomerulonephritis. IgA-IgG-Nephropathie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 1527-1533, 1972.
97. MANDALENAKIS, N., N. MENDOZA, C.L. PIRANI, V.E. POLLAK: Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis.
Medicine (Baltimore) 50, 319-355, 1971.
98. MATHEW, T.H., P. KINCAID-SMITH: Severe fibrin and crescent glomerulonephritis: Clinical and morphological aspects of 33 patients. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
99. MEADOWS, R.: Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc., John Wiley & Sons 1973.

100. MICHAEL, A.F., R.C. HERDMAN, A.J. FISH, R.J. FICKERING, R.L. VERNIER: Chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia. Transplant. Proc. 1, 925- 932, 1969.
101. NICHIELSEN, P., B. VAN DAMME, G. DOERHOUT, A. VAN DER MOES, L.S. OEI, J. VERMYLEN: Indomethacin treatment of membranoproliferative and lobular glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
102. NICHIELSEN, P., Y. VANREENTERGHEM, L. ROELS: Treatment of chronic glomerulonephritis with indomethacin. In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. Hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme 1976.
103. MIN, K.-W., F. GYÖRKÉY, F. GYÖRKÉY: Focal sclerosing lesions associated with idiopathic nephrotic syndrome. Lab. Invest. 28, 407, 1973.
104. MOREL-MAROGER, L., A. LEATHEN, G. RICHET: Glomerular abnormalities in nonsystemic disease. Relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens. Am. J. Med. 53, 170- 184, 1972.
105. MOREL-MAROGER, L., C. ADAM, G. RICHET: The value of immunofluorescence in the diagnosis of glomerulonephritis not related to systemic diseases. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
106. MOREL-MAROGER, L., J.F. MERY, J.L. ROBERT, G. RICHET: Mesangial IgA deposits. In: Siehe Literaturangabe Nr. 105.
107. MUNK, F.: Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen. Z. Klin. Med. 78, 1-52, 1913.
108. NAGI, A.H., F. ALEXANDER, R. LANNIGAN: Light and electron microscopical studies of focal glomerular sclerosis. J. Clin. Pathol. 24, 846-850, 1971.
109. NATUSCH, R., G. DITSCHERLEIN: Nierenbiopsie. Technik, Morphologie und Klinik, Leipzig, Johann Ambrosius Barth 1976.
110. NOWAKOWSKI, A., R.B. GROVE, L.H. KING, T.T. ANTONOVYCH, R.W. FORTNER, M.R. KNIESER, C.B. CARTER, J. H. KNEPESHIELD: Goodpasture's syndrome: Recovery from severe pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy. Ann. Intern. Med. 75, 243-250, 1971.

111. OLBING, H., I. GREIFER, B.P. BENNETT, J. BERNSTEIN, A. SPITZER: Idiopathic membranous nephropathy in children.
Kidney Int. 3, 381-390, 1973.
112. OLSEN, ST.: Extracapillary glomerulonephritis.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A, Suppl. 249, 7-19, 1974.
113. PIRANI, C.L., V.E. POLLAK: Longitudinal studies of renal biopsies.
Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966, Bd. 2, 212-224, Karger, Basel/New York 1967.
114. POLLAK, V.E., S. ROSEN, C.L. PIRANI, R.C. MUEHRCKE, R.M. KARK: Natural history of lipoid nephrosis and of membranous glomerulonephritis.
Ann Intern. Med. 69, 1171-1196, 1968.
115. POLLAK, V.E., C.L. PIRANI: Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus.
Mayo Clin. Proc. 44, 630-644, 1969.
116. POLLAK, V.E., N. MENDOZA: Rapidly progressive glomerulonephritis.
Med. Clin. North Am. 55, 1397-1415, 1971.
117. POLLAK, V.E., C.L. PIRANI, D.H. CLYNE: The natural history of membranous glomerulonephropathy. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
118. REICHEL, W., A. BOHLE, F. SCHELER: Beitrag zur Klinik der Glomerulonephritis.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 209-224, 1973.
119. REICHEL, W., H. FISCHBACH, E. QUELLHORST, F. SCHELER: Spontanremission einer rapid progressiven Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wochenschr. 99, 523-526, 1974.
120. RENNER, E., E. HELD: Indometacin in der Behandlung der Proteinurie bei Glomerulonephritis.
Arzneim. Forsch. 21, 1849-1851, 1971.
121. RICH, A.R.: A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis.
Johns Hopkins Med. J. 100, 173-186, 1957.
122. ROSE, G.: Medical research council trials. In: Glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. Hrsg. von R. Kluthe, A. Vogt und S.R. Batsford, Stuttgart, Thieme 1976.
123. ROSENMAN, E., V.E. POLLAK, C.L. PIRANI: Renal vein thrombosis in the adult: A clinical and pathologic study based on renal biopsies.
Medicine (Baltimore) 47, 269- 335, 1968.

124. ROSSMANN, P., K. MATOUSOVIC, J. KASLIK: Focal and segmental glomerulosclerosis associated with the nephrotic syndrome: Fine structure, pathogenetic aspects and clinical significance. Beitr. Pathol. 149, 363-376, 1973.
125. ROY, L.P., N.G. WESTBERG, A.F. MICHAEL: Nephrotic syndrome-no evidence for a role for IgE. Clin. Exp. Immunol. 13, 553-559, 1973.
126. SARRE, H.: Die perakuten Glomerulonephritiden. In: Nierenkrankheiten: Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik und Therapie. Von Hans Sarre, 4. Aufl., Stuttgart, Thieme 1976.
127. SCHREINER, G.E., T.A. RAKOWSKI, W.P. ARGY, Jr., J. MARC-AURELE, J.F. MAHER, H. BAUER: Natural history of oliguric glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd.2, New York etc., John Wiley and Sons 1973.
128. SCHULZ, W., U. GESSLER: Rasch progressive glomeruläre Nierenerkrankungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 152-173, 1976.
129. SIEGEL, N.J., M. KASHGARIAN, B.H. SPARGO, J.P. HAYSLETT: Minimal change and focal sclerotic lesions in lipid nephrosis. Nephron 13, 125-137, 1974.
130. SIEGEL, R.R.: The basis of pulmonary disease resolution after nephrectomy in Goodpasture's syndrome. Am. J. Med. Sci. 259, 201-213, 1970.
131. SILVERBERG, D.S., E.G. KIDD, T.K. SHNITKA, ULAN R.A.: Gold nephropathy. A clinical and pathologic study. Arthritis Rheum. 13, 812-825, 1970.
132. STERZEL, R.B., R. ZOBL, P.-H. KRAUSE, J. BAHLMANN: Das nephrotische Syndrom beim Erwachsenen. Klinische, funktionelle und histologische Untersuchungen bei primären glomerulären Erkrankungen. Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 887-892, 1975.
133. STRIKER, G.E., R.E. CUTLER, T.W. HUANG, E.. BENDITT: Renal failure, glomerulonephritis and glomerular epithelial cell hyperplasia. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 2, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
134. THIEL, G., F. BRUNNER: Immunsuppressive Therapie bei glomerulonephritischen Erkrankungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 225-236, 1973.
135. THOENES, W.: Pathohistologische Systematik der Glomerulonephritis unter Berücksichtigung klinischer Aspekte. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 199-208, 1973.

136. VAAMONDE, C.A., F.R. HUNT: The nephrotic syndrome as a complication of gold therapy. *Arthritis Rheum.* 13, 826-834, 1970.
137. VELOSA, J.A., J.V. DONADIO, K.E. HOLLEY: Focal sclerosing glomerulonephropathy. A clinico-pathologic study. *Mayo Clin. Proc.* 50, 121-133, 1975.
138. VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). Abdruck aus dem 3. Band des "Handbuch der inneren Medizin". Hrsg. von L. Mohr und R. Staehelin, Berlin, Verlag von Julius Springer 1918.
139. WEHNER, H., E. RENNER, H.H. EDEL, E. BUCHBORN, A. BOHLE: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden. *Klin. Wochenschr.* 47, 742-752, 1969.
140. WEHNER, H., B. MAJOREK, A. SCHÖLL, U. WÜRZ, H.J. SENTKER: Histometrical glomerular studies in minimal proliferative intercapillary glomerulonephritis (minimal changes without nephrotic syndrome) with different clinical symptomatology. *Klin. Wochenschr.* 53, 92-93, 1975.
141. WEINGARD, D., H. SARRE: Klinisch-morphologische Korrelationen und Prognose der Glomerulonephritisformen. In: *Nierenkrankheiten: Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik und Therapie*. Von Hans Sarre, 4. Aufl., Stuttgart, Thieme 1976.
142. WEST, C.D., A.J. McADAMS, J.M. McCONVILLE, N.C. DAVIS, N.H. HOLLAND: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics. *J. Pediatr.* 67, 1089-1112, 1965.
143. WEST, C.D.: Membranoproliferative hypocomplementemic glomerulonephritis. *Nephron* 11, 134-146, 1973.
144. WEST, C.D.: Alkylating agents in the treatment of nephrotic syndrome. In: *Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment*. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker, Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
145. WEST, C.D., E.J. RULEY, R.E. SPITZER, N.C. DAVIS: The natural history of membranoproliferative glomerulonephritis: Its relation to the hypocomplementemia. In: *Siehe Literaturangabe Nr. 144*.
146. WEST, C.D.: Pathogenesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 9, 1-7, 1976.

147. WHITE, R.H.R.: Epimembranous nephropathy.
Lancet II, 746, 1969.
148. WHITE, R.H.R., E.F. GLASGOW, R.J. MILLS: Clinico-pathological study of nephrotic syndrome in childhood.
Lancet I, 1353-1359, 1970.
149. WHITE, R.H.R.: Mesangial proliferative glomerulonephritis in childhood. In: Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment. Hrsg. von P. Kincaid-Smith, T.H. Mathew, and E.L. Becker. Bd. 1, New York etc., John Wiley & Sons 1973.
150. WHITE, R.H.R., E.F. GLASGOW, R.J. MILLS: Focal glomerulosclerosis in childhood. In: Siehe Literaturangabe Nr. 149.
151. WILSON, C.B.: Immune complex glomerulonephritis. Proc. 5th Int. Congr. Nephrol., Mexiko 1972, Bd.1, 68-74, Karger, Basel 1974.
152. ZOLLINGER, H.U.: Morphologische Nosologie der Glomerulonephritiden.
Beitr. Pathol. 143, 395-406, 1971.

L e b e n s l a u f

Am 9. November 1949 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Dr. med. Karl-Heinz Wichert und dessen Ehefrau Dr. med. Annemarie Wichert, geb. Schudy, in Hamburg geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums bestand ich im Mai 1968 das Abitur am Staatlichen Gymnasium in Wuppertal.

Vom Wintersemester 1968/69 an studierte ich 6 Semester lang Psychologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Das Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1971/72 an der Universität Düsseldorf auf und legte dort nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche und weitere drei Semester später die ärztliche Vorprüfung ab. Zwei Semester nach dem Physikum bestand ich das 1. Staats-examen, dem nach weiteren vier Semestern das 2. Staats-examen folgte. Nach Absolvieren des klinischen Jahres beendete ich mein Studium im April 1978 mit Bestehen der schriftlichen und mündlichen Prüfung des 3. Staats-examens.

Meine gesamte medizinische Ausbildung erfolgte an der Universität Düsseldorf.

Seit 1974 bin ich verheiratet und habe 2 Kinder.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Grabensee für die freundliche Überlassung des Themas und wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Huth vom Pathologischen Institut Düsseldorf danke ich für die Überprüfung der histologischen Befunde.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Altrogge für seine ständig gewährte Unterstützung und für viele klärende Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit.

